Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Begünstigt die orthograde Darmspülung mit Antibiotikazusatz das Auftreten eines Anastomosenkarzinoms nach Dickdarmteilresektion? – Eine tierexperimentelle Studie –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Jochen Heinze
aus Kassel

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546514_0015

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

Begünstigt die orthograde Darmspülung mit Antibiotikazusatz das Auftreten eines Anastomosenkarzinoms nach Dickdarmteilresektion? – Eine tierexperimentelle Studie –

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Jochen Heinze
aus Kassel

1985

Dekan:	Professor Dr. H. D. Waller
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. W. Heitland
2. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Kummer
3. Berichterstatter:	Privatdozentin Dr. E. Heidemann

REFO-DRUCK HANS VOGLER TÜBINGEN

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Material und Methoden	3
2.1.	Tiere	3
2.2.	Ernährung	3
2.3.	Gewichtskontrolle	3
2.4.	Symmetrisches 1,2-Dimethylhydrazin-dihydrochlorid (DMH)	4
2.5.	Versuchsgruppen	4
2.6.	Orthograde Darmspülung	4
2.7.	Operatives Vorgehen	5
2.8.	Bakteriologische Untersuchungsmethodik	8
2.9.	Histologie	10
2.10.	Versuchsdauer	11
3.	Ergebnisse	12
3.1.	Chronologischer Versuchsablauf	12
3.2.	Veränderungen des Gewichtes	13
3.3.	Histologie	14
3.4.	Bakteriologie	19
3.4.1.	Aerobe Abstriche	19
3.4.2.	Anaerobe Abstriche	19
3.5.	Tabellen, Abbildungen	21
3.6.	Versuchstage und histologische Ergebnisse der einzelnen Versuchstiere	43

Seite

4. Diskussion..... 89
4.1. Die orthograde Darmspülung (o.D.)..... 89
4.2. Die Kanzerogenese des Colons..... 92
4.3. Antibiotika und das Anastomosenkarzinom..... 99
4.4. Die Gefährdung der Anastomose in der Karzinomchirurgie des Dickdarms..... 104

Zusammenfassung..... 115
Literaturverzeichnis..... 117

1. Einleitung

Die orthograde Darmspülung gilt heute als allgemein anerkannte und effektive Vorbereitung in der Colonchirurgie. In der Physiologie diente dieses Verfahren ursprünglich zur Untersuchung über den intestinalen Wasser- und Natriumtransport bei Cholera. Hewitt (61) berichtete 1973 als erster über die erfolgreiche Anwendung der orthograden Darmspülung als Reinigungsmaßnahme des menschlichen Darmes vor operativen Darmeingriffen.
Keine einheitliche Meinung existiert heute darüber, ob Antibiotika der Spülflüssigkeit zugesetzt werden sollen. Es liegen Untersuchungen vor, daß sowohl bei der rein mechanischen Reinigung als auch bei Anreicherung der Spüllösungen mit Antibiotika die Keimzahl der Darmflora drastisch reduziert wurde. Befürworter des Antibiotikazusatzes berichten über weniger häufig aufgetretene Wundheilungsstörungen, die am meisten gefürchtete Komplikation nach operativen Darmeingriffen.

Trotz intensiver Suche nach möglichen Auslösern des Colonkarzinoms ist es zur Zeit nicht möglich, durch gesicherte Ergebnisse zumindest eine Ursache des Dickdarmkarzinoms nachzuweisen. Auch bei den Praekanzerosen des Darmes muß die Ätiologie noch heute als ungeklärt betrachtet werden. Im Vordergrund der aktuellen Diskussion steht die Frage, ob eine fettreiche, ballastarme Ernährung bösartige Tumoren im Dickdarm erzeugen oder die Entstehung dieser Malignome begünstigen kann. Eine besondere Rolle soll bei der Kanzerogenese des Darmes die Darmflora spielen. So können Bakterien Substrate zu Kanzerogenen metabolisieren, die dann entweder per vias naturales ausgeschieden werden und so mit der Darmmukosa in Kontakt kommen oder über den enterohepatischen Kreislauf rückresorbiert werden.
Pichlmaier (105) stellte 1980 fest, daß es noch keine aus-

reichende Beweise für eine gehäufte lokale Tumorrezidivneigung nach antibiotischer Darmvorbereitung gibt. Verschiedene Autoren kamen in allerdings schon über 10 Jahre alten Studien zu dem Ergebnis, daß bei der Reduzierung der Darmflora durch Antibiotika eine vermehrte lokale Tumorrezidivneigung, besonders an einer Darmanastomose, auftreten kann.

Dabei sind zwei verschiedene Wege möglich:

1. Antibiotika hemmen immunologische Abwehrmechanismen durch ihren Angriff an der DNS bzw. RNS und blockieren das retikuloendotheliale System.
2. Antibiotika sind für das Überwuchern resistenter Bakterienstämme verantwortlich; diese Stämme können kanzerogene Metabolite erzeugen.

Druckrey (31) berichtete 1967, daß eine erfolgreiche, selektive Tumorinduktion im Rattencolon durch symmetrisches 1,2-Dimethylhydrazin gelungen sei. In der vorliegenden Arbeit wurde diese Methode der Induktion von Darmtumoren mit 1,2-Dimethylhydrazin angewandt, da inzwischen das Ergebnis des Versuches von Druckrey in zahlreichen Tierexperimenten reproduziert werden konnte.

Es wird der Frage nachgegangen, ob der Zusatz eines Antibiotikums bei der orthograden Darmspülung die Tumorrezidivneigung oder Tumorneuentstehung an einer Dickdarmanastomose bei Ratten erhöht, nachdem an diesen Ratten über einen längeren Zeitraum Darmtumoren induziert worden sind. Dazu wurde ein Teil des Colon sigmoideums reseziert und, ebenso wie der Gesamtdarm nach dem Tod der Tiere, histologisch begutachtet. Von zufällig ausgewählten Ratten kamen, in der perioperativen Phase entnommene, Stuhlproben zur bakteriologischen Untersuchung, um einen Einfluß der Darmflora auf die Colonkanzerogenese zu überprüfen.

2. Material und Methoden

2.1. Tiere

81 männliche, drei Monate alte Wistar-Ratten (Ivanovas, Kißlegg), die zu Beginn des Versuches durchschnittlich etwa 230 Gramm wogen, wurden anfangs zu dritt in Plastikkäfigen bei einer Raumtemperatur von 20° - 23°C gehalten. Nach Überschreiten des Gewichtes von 300 Gramm mußte die Anzahl der Tiere pro Käfig auf zwei begrenzt werden. Zur Unterscheidung wurden die Ratten mit Pikrinsäurelösung (Pikrofuchsinlösung nach van Gieson, Merck Darmstadt) an Ohr (O), Rücken (R) oder Schwanz (S) gekennzeichnet.

2.2. Ernährung

Die Ratten erhielten in der ersten Versuchswoche Altromin 1324 - Standardfutter (Altromin Spezialfutterwerke, Lage) und Wasser ad libitum. Vom 8. bis zum 25. Versuchstag wurde die Ernährung auf Altromin - Standarddiät 1324 mit Zusatz von 20% Schweineschmalz (bezogen in Mehlform; mit Wasser zu einem Teig geformt und als kleine Würste in einem Holzbackofen bei ca. 100°C gebacken) umgestellt, Trinkwasser weiterhin ad libitum. Ab dem 26. Versuchstag bis Versuchsende bekamen die Ratten die gleiche Ernährung wie in der ersten Versuchswoche.

2.3. Gewichtskontrolle

Alle noch lebenden Tiere wurden während der gesamten Versuchsdauer einmal wöchentlich gewogen.

2.4. Symmetrisches 1,2-Dimethylhydrazin-dihydrochlorid (DMH)

10 Gramm symmetrisches 1,2-Dimethylhydrazin-dihydrochlorid 99+% (EGA-Chemie, Steinheim/Altbuch) wurden in 160 ml NaCl 0,9% gelöst und mit 160 ml $NaHCO_3$ 8,4% optisch auf einen pH von 7,0 eingestellt. Alle Ratten erhielten von der 1. bis 19. Woche (133 Tage) einmal wöchentlich das Darmkanzerogen DMH in einer Dosis von 25 mg/kg KG paravertebral in Höhe der Hinterbeine als subkutane Injektion (19 Wochen x 25 mg/kg KG = 475 mg/kg KG). Das restliche, gelöste DMH kam zur Aufbewahrung in einen Kühlschrank.

2.5. Versuchsgruppen

Die 81 Ratten - spätestens ab der 12. Versuchswoche gehalten zu zwei Tieren pro Käfig und ein Tier in einem Einzelkäfig - wurden eine Woche vor Operationsbeginn streng zufällig käfigweise in die Versuchsgruppe A (orthograde Darmspülung mit Neomycin und Bacitracin) oder in die Kontrollgruppe B (orthograde Darmspülung ohne Neomycin und Bacitracin) eingeteilt. Gruppe A umfaßte 40 Tiere, Gruppe B 41 Tiere.

2.6. Orthograde Darmspülung

Nach Laparatomie und Punktion des Duodenums mit einer Plastikkanüle (Braunüle® o,5) erfolgte die orthograde Darmspülung intraoperativ bei Versuchsgruppe A mit 140 ml (7 Portionen à 20 ml), im Wasserbad erwärmter, steriler physiologischer Kochsalzlösung, die mit 1 g Nebacetin® pro 1000 ml (0,1% Lösung) angereichert war. Bei Tieren der Kontrollgruppe B wurde der Darm intraoperativ ebenfalls

mit 140 ml, im Wasserbad erwärmter, steriler physiologischer Kochsalzlösung, jedoch ohne Zusatz von Nebacetin®, gespült.
Durch sanftes mechanisches Auspressen des Darminhaltes konnte manuell eine Beschleunigung der Darmpassage erzielt werden. Während des Spülvorganges wurde der gesamte Darm durch Hervorluxieren auf makroskopisch sichtbare Veränderungen bzw. Tumoren inspiziert.
Das Kriterium der erfolgreichen orthograden Darmspülung war dann erfüllt, wenn die Spülflüssigkeit ohne sichtbare Stuhlpartikel auf Zellstoff aufgefangen werden konnte. In Ausnahmefällen hatte bereits eine Spüllösungsmenge von 100 ml oder 120 ml ausgereicht, da schon jetzt die Spülflüssigkeit klar den Darm verließ. Um gleiche Versuchsbedingungen zu schaffen, wurde jedoch der Darm bei allen Ratten mit 140 ml gereinigt. Der gesamte Spülvorgang erstreckte sich über etwa 15 Minuten.

2.7. Operatives Vorgehen

Nach 19-wöchiger (133 Tage) Induktion mit 1,2-DMH wurde bei allen Ratten zwischen dem 134. und 155. Versuchstag ein ca. 1 cm langes Stück des Colon sigmoideums in einem Bereich 6-8 cm proximal des Anus reseziert.
Am 134. Versuchstag erfolgte die Operation an 6 Tieren, am 135. Versuchstag an 5 Tieren, am 136. Versuchstag an 3 Tieren, vom 138. bis 140. Versuchstag an jeweils 5 Tieren und vom 141. bis 155. Versuchstag an jeweils 4 Tieren, wobei am 137., 144. und 151. Versuchstag keine Operationen durchgeführt wurden.
Es erwies sich als zweckmäßig, die Ratten in der Reihenfolge der Käfignummern Nr. 1 - Nr. 41 zu operieren. Die zehn Tiere, die zur bakteriologischen Bestimmung zufällig ausgewählt waren, wurden drei Tage vor der Operation in

Einzelkäfige gesetzt und am 138. und 139. Versuchstag reseziert. Bei ihren Käfigpartnern erfolgte der Eingriff am 140. und 141. Versuchstag.

Alle Ratten erhielten ab dem dritten präoperativen Tag kein Futter mehr, jedoch Trinkwasser ad libitum. Der Anästhesie in Äthernarkose schloß sich die Rasur des Felles am Bauch an. Ein kleines Operationstischchen sorgte für die notwendige intraoperative Fixation und Lagerung des Tieres. Der Kopf der Ratte befand sich in Höhe der frontalen, offenen Seite einer Metallhülse. In dieser Hülse bewirkten mit Äther getränkte Tupfer eine gleichmäßige Narkose. Durch ein kleines Loch an der rückwärtigen, verschlossenen Seite des Rohres konnten je nach Bedarf die Tupfer erneut mit einer äthergefüllten Spritze befeuchtet werden.

Ohne Berücksichtigung steriler Kautelen wurde nach medianem Hautschnitt (vom Processus xiphoideus bis etwa 1 cm oberhalb der Symphyse) und Eröffnung der Bauchhöhle entlang der Linea alba das Duodenum aufgesucht, hervorluxiert und auf einer kleinen Kompresse gelagert. Eine Tabaksbeutelnaht mit 3-4 Stichen ca. 1 cm distal des Pylorus markierte die Punktionsstelle des Duodenums zwecks Durchführung der orthograden Darmspülung und sicherte gleichzeitig die Plastikkanüle vor dem Herausrutschen. Nach Einführen der Braunüle® 0,5 und Entfernen des Mandrins wurde die Tabaksbeutelnaht zur Fixierung der Kanüle zusammengezogen (aber nicht geknotet) und mit einer Klemme nahe der Kanüle gehalten. Anschließend erfolgte die orthograde Darmspülung.
Nach Beendigung der orthograden Darmspülung wurde die Kanüle gezogen und die Tabaksbeutelnaht geknüpft. Die Rückverlagerung des Duodenums in die Bauchhöhle konnte nach Übernähen der Tabaksbeutelnaht mit ein oder zwei Stichen durchgeführt werden.

Nun wurde das Colon sigmoideum aufgesucht, aus der Bauchhöhle luxiert und der, in Höhe von 6 - 8 cm proximal des Anus befindliche, zu resezierende Abschnitt optisch und palpatorisch begutachtet. Nach Setzen einer weichen Klemme jeweils proximal und distal des Resektates zum Verschluß des Darmlumens konnten die Gefäße mit einer weiteren Klemme gefaßt und mit atraumatischem Vicryl® 5-0 unterbunden werden.
Eine kleine Kompresse, unter das zu resezierende Darmstück gelegt, diente zum Auffangen von restlicher Spülflüssigkeit bei Eröffnung des Darmes. Danach wurde das Colon sigmoideum an zwei Stellen ca. 6 cm und 7 cm proximal des Anus mit einer Schere durchtrennt. Das entnommene Resektat konnte dann in 4%, auf pH 7,0 gepufferter Formalinlösung fixiert werden.
Nach Setzen zweier Einzelknopfnähte zur besseren Adaptation der Anastomosenränder (jeweils eine Naht auf der mesocolonalen und auf der gegenüberliegenden Seite) mußten diese mit Klemmen gespannt werden, um die offene End-zu-End-Anastomose in Form der einreihigen invertierenden Allschichtennaht (Einzelknopfnähte mit atraumatischem Vicryl® 5-0) durchführen zu können. Daran anschließend wurde der Darm um 180° gedreht und die Rückseite entsprechend genäht (Nahttechnik: Einstich zwischen Muskularis und Mukosa unter tangentialer Mitfassung der Mukosa, Ausstich ca. 1 mm vom Wundrand entfernt, Einstich auf der anderen Seite ca. 1 mm vom Wundrand entfernt und Ausstich zwischen Muskularis und Mukosa unter tangentialer Mitfassung der Mukosa. Knüpfen der Naht nach innen).
Durch Einführung einer mandrinlosen Plastikkanüle in den After und Vorschieben bis in den Bereich proximal der Anastomose war eine Überprüfung der Naht auf Wasserdichte unter ständigem Rückziehen der Braunüle® möglich, indem mit Methylenblau gefärbte physiologische Kochsalzlösung in das Darmlumen injiziert wurde. Bei mangelhaftem Ergebnis mußte

die Naht zusätzlich übernäht werden. Während der gesamten Operation verhinderten mit NaCl 0,9% getränkte Kompressen, die auf den vorluxierten Darm gelegt waren, eine Austrocknung im Operationsgebiet.
Nach erfolgreicher Prüfung wurden die Fäden der Haltenähte abgeschnitten, die unterlegte Kompresse entfernt und eventuell das Mesocolon zusätzlich genäht. Nach Rückverlagerung des Darmes in die Bauchhöhle erfolgte nacheinander in fortlaufender Naht der Verschluß der Bauchhöhle und der Haut mit atraumatischem Vicryl® 5-0. Die Gesamtdauer der Operation einschließlich orthograder Darmspülung betrug im Durchschnitt 50 Minuten.

Anschließend kamen die Tiere wieder in ihre Käfige. In den ersten postoperativen 24 Stunden erhielten die Ratten lediglich Wasser ad libitum. Im Laufe des ersten postoperativen Tages bekamen die Versuchstiere wieder Altromin-Standardfutter. Das erste postoperative Absetzen von Stuhl konnte durchschnittlich am 2. Tag nach der Operation registriert werden.

2.8. Bakteriologische Untersuchungsmethodik

Jeweils fünf Tiere der Versuchsgruppe A (15/R, 20/0, 33/0, 39/R, 40/0) und der Kontrollgruppe B (4/0, 10/0, 17/R, 19/S, 41/0) wurden streng zufällig für die bakteriologischen Untersuchungen ausgewählt. Drei Tage vor der Sigmateilresektion kamen diese Tiere in Einzelkäfige.

Unter Narkose, jedoch vor Beginn der Laparatomie, konnten praeoperativ den zehn ausgewählten Tieren zwei rektale Abstriche (aerob und anaerob) entnommen werden.

Nach der orthograden Darmspülung und Entnahme eines Teilresektates des Colon sigmoideums erfolgten zwei intraluminale Abstriche (aerob/anaerob) im proximalen Teil des restlichen Colon sigmoideums.
Nach beendeter Operation kamen die zehn Tiere bis zur ersten postoperativen Defäkation wieder in Einzelkäfige (durchschnittlich 48 Stunden).
Wiederum in Äthernarkose war es möglich, den zehn Tieren nach Absetzen des ersten postoperativen Stuhles (maximale Dauer zwischen erstem Stuhlgang und rektalem Abstrich 12 Stunden) zwei weitere rektale Abstriche für Aerobier und Anaerobier zu entnehmen.

Unmittelbar nach Entnahme kamen die Abstriche in ein Transportmedium (Port-A-Cul® Tube; BBL, Cockeysville USA) und konnten am selben Tag kultiviert werden. War die Kultivierung aus technischen Gründen nicht sofort möglich, wurden die Abstriche bei Raumtemperatur bis zum nächsten Tag aufbewahrt.

Die aeroben und anaeroben Abstriche wurden nach entsprechender Aufarbeitung bei 35°C für 48 Stunden inkubiert.

Die Kultivierung aerober Abstriche erfolgte auf Blutagarplatten. Zur genaueren Identifizierung wurden Ausstriche von Blutagarplatten auf Endoagarplatten (Enterokokken), auf Cled-Agar (E.coli) und auf Leifson-Agar (Proteus, Ausschluß von Salmonellen) aufgetragen. Proteus konnten außerdem mit der Schwefelsäure-Indol-Methanol-Probe (SIM) auf Blutagar nachgewiesen werden.
Anaerobe Abstriche wurden auf Kochagarplatten unter mikroaerophilen Wachstumsbedingungen zwecks Nachweis von Campylobacter (früher: Vibrio fetus), auf Kanamycin-Vancomycin-Kochagarplatten zum Nachweis von Bacteroides und auf Tomatenkochplatten zum Nachweis von positiven und negativen Stäbchen kultiviert. Die Differenzierung der Keime erfolgte nach Standardmethoden.

Einer Resistenztestung unterlagen die anaeroben, praeoperativen Abstriche der Gruppe A und die aeroben und anaeroben, intraoperativen Abstriche des Colon sigmoideums beider Gruppen A und B. Als Methode kam der Agardiffusionstest auf festen Nährmedien zur Anwendung. Die Plättchen enthielten 2,2 IE Nebacetin® (= 30µg).

2.9. Histologie

Neben den intraoperativ gewonnenen Sigmateilresektaten kamen sämtliche Sektionspräparate, insbesondere die Anastomosen, zur histologischen Aufarbeitung.
Bei allen Versuchstieren wurde der Verdauungstrakt von Magen bis Rektum bei der Sektion optisch und palpatorisch auf Tumoren hin überpüft, dergleichen Leber, Lungen, Milz und Nieren routinemäßig auf makroskopisch sichtbare Metastasen bzw. Tumoren. Soweit Ohrtumoren mit dem Auge erkennbar waren oder der Verdacht darauf auf Grund einer Blutung aus dem Ohr bestand, kam der betreffende Meatus accusticus externus ebenfalls zur histologischen Begutachtung.
Histologische Präparate wurden auf kleinen Pappstreifen mit Stecknadeln befestigt, in 4%, auf pH 7,0 gepuffertem Formalin fixiert und im Kühlschrank bis zur Untersuchung aufbewahrt.

Zur Begutachtung mußten die Sigmateilresektate oder Sektionspräparate in Längsstreifen geschnitten, entwässert und in Paraffin eingebettet werden. Eine Hämatoxylin-Eosin- oder PAS-Färbung der 2-5µ dicken Schnitte ermöglichte dann die histologische Beurteilung von 2 unabhängigen Untersuchern ohne Kenntnis der Vorbehandlungen und klinischen Symptomatik.

2.10. Versuchsdauer

Nach 19-wöchiger DMH-Induktion (133 Tage) und daran anschließender Sigmateilresektion (134. bis 155. Versuchstag) galt die dann bis zu Versuchsende durchgeführte, tägliche Kontrolle der Ratten der Ermittlung des aktuellen Zustandes der Tiere. Moribunde Tiere, die Kennzeichen wie weiße Ohren, struppiges Fell, sichtbare Tumoren, rasche Gewichtsabnahme (mehr als 50 g/Woche), Priapismus, blutiger Anus oder allgemeine Reaktionslosigkeit aufwiesen, wurden in Äthernarkose getötet und anschließend seziert. Bei tot aufgefundenen Tieren erfolgte die Sektion so schnell wie möglich, d.h. maximal 24 Stunden nach wahrscheinlicher Todeszeit. Symptomlose Ratten wurden bei Versuchsende innerhalb von 4 Tagen (332. bis 336. Versuchstag) getötet und seziert.

3. Ergebnisse

3.1. Chronologischer Versuchsablauf

Nach der 19-wöchigen (133 Tage) DMH-Induktion (25 mg/kg KG; 1 x pro Woche), die alle Tiere ohne Auffälligkeiten überlebten, erfolgten die operativen Sigmateilresektionen verteilt über 22 Tage (134. - 155. Versuchstag). In der perioperativen Phase (Op-Tag bis einschließlich 10. postoperativer Tag) verstarben in der Versuchsgruppe A 4 Ratten und in der Kontrollgruppe B 2 Ratten (Tab. 1.1.3.). Keines der Tiere starb in der perioperativen Phase an erkennbaren septischen Komplikationen.

Vom 165. Versuchstag bis zum 331. Versuchstag reduzierte sich die Anzahl der lebenden Tiere durch natürlichen Tod oder Einschläferung in der Versuchsgruppe A von 36 auf 12 Tiere, in der Kontrollgruppe B von 39 auf 12 Tiere. In beiden Gruppen sind jeweils fünf Ratten eines natürlichen Todes gestorben (Tab. 1.1.2.). Alle auffälligen Tiere (Gruppe A: 19 Ratten; Gruppe B: 22 Ratten), die die perioperative Phase überlebt hatten, wurden entsprechend den Kriterien der Tab. 1.1.1. eingeschläfert. Nachdem nach 47-wöchiger Versuchsdauer mit ausreichender Sicherheit angenommen werden konnte, daß bei einer genügend großen Anzahl der Ratten durch die DMH-Gabe und das weitere Vorgehen Darmtumoren entstanden waren, endete der Tierversuch nach 332 bis 336 Versuchstagen (48 Wochen) durch Ätherintoxikation der bis dahin überlebenden, symptomlosen 24 Tiere (Gruppe A: 12 Tiere; Gruppe B: 12 Tiere).

Der Abbildung 1 sind die Anzahl der noch lebenden Tiere im Zeitraum zwischen Operation und Versuchsende zu entnehmen. Eine erhöhte Sterblichkeit konnte weder in der Versuchsgruppe A noch in der Kontrollgruppe B festgestellt werden.

Der Zeitfaktor ist daher zu vernachlässigen, denn die Tiere beider Gruppen (75; ohne die 6 in der perioperativen Phase verstorbenen Ratten) lebten im arithmetischen Mittel etwa gleich lang zwischen Operationstag und Todestag (144 Tage). So beläuft sich für die 36 Tiere der Versuchsgruppe A der Durchschnitt auf 149 Tage (Minimum 49, Maximum 199 Tage), für die 39 Tiere der Kontrollgruppe B auf 139 Tage (Minimum 29, Maximum 199 Tage). In diese Aufschlüsselung sind die für die einzelnen Ratten verschiedenen Operationstage (in einer Zeitspanne von 22 Tagen wurden die 81 Tiere operiert, davon 6 perioperativ verstorben) nicht eingegangen, da die Zeit vom Operationstag bis zum Todestag und nicht die Zeit zwischen erstem und letztem Operationstag das entscheidende Kriterium war.

3.2. Veränderungen des Gewichtes

Die aufgetretenen Abweichungen im arithmetischen Mittel zwischen den Gruppen A und B waren so geringfügig, daß man sie vernachlässigen kann (Tab. 2). In Abb. 1 sind die durchschnittlichen Gewichte aller bis zur entsprechenden Woche lebenden Tiere in ungefähr vierwöchigem Abstand aufgetragen. Bedingt durch die dreitägige praeoperative Nahrungskarenz (ca. 50 Gramm Gewichtsverlust pro Tier) erschien es nicht sinnvoll, das Gewicht zwischen der 19. und 22. Woche darzustellen, da durch Überschneidung von praeoperativer Nahrungskarenz, Operationstrauma und eintägiger postoperativer Nahrungskarenz ein nicht aussagekräftiges Bild entstanden wäre. Bereits nach 26 Wochen hatten die Ratten ihr Gewicht erneut deutlich steigern können.
Die bei Versuchsende (332. - 336. Versuchstag) noch lebenden, symptomlosen 24 Ratten wogen im Durchschnitt 450 Gramm - Minimum 230 Gramm, Maximum 570 Gramm.

3.3. Histologie

Die histologischen Befunde der Sigmateilresektate der 6 perioperativ verstorbenen Tiere sind nachfolgend nicht berücksichtigt, da bei diesen Tieren die Sigmaanastomosen histologisch nicht begutachtet wurden. Zur Auswertung kamen 36 Tiere der Versuchsgruppe A und 39 Tiere der Kontrollgruppe B.

In der vorliegenden Untersuchung wurden benigne Polypen, parallel bestehende Atrophie und Hyperplasie (Abb. 17) sowie Praekanzerosen als praemaligne Umbauvorgänge bewertet und, ebenso wie die nachgewiesenen Karzinome, als neoplastische Prozesse in die Auswertung aufgenommen. Die eben genannten, nach herkömmlicher Definition als noch nicht maligne bezeichneten, Veränderungen sind nach Aussagen von Nomura (100), Wiebecke (157) und Wittig (161) als unmittelbare oder indirekte Vorstufen maligner Prozesse bei der DMH-Induktion aufzufassen; es wäre demnach nicht sinnvoll gewesen, benigne Polypen und parallel bestehende Atrophie und Hyperplasie der Darmmukosa lediglich wie gutartige Umbauvorgänge zu betrachten.

Die subkutane Verabreichung von symmetrischem 1,2-Dimethylhydrazin führte zu gravierenden Veränderungen, besonders im Bereich des Darmes. An der Injektionsstelle traten keine makroskopisch erkennbaren Malignome auf.
Die nach 19-wöchiger DMH-Induktion entnommenen Sigmateilresektate (Abb. 8) zeigten überwiegend geringe, aber auch schwerere Umbauvorgänge (Atrophie, körniger Mukus der Becherzellen, Kryptenverlängerung bei gleichzeitigem Auftreten von Becherzellen in Nähe des Kryptenausganges, entzündliche Rundzellinfiltrate). Bei den im Durchschnitt nach 144 Tagen (133-155 Tage) seit der ersten DMH-Gabe durchgeführten Sigmateilresektionen wies lediglich ein Tier

der Gruppe B (13/R) ein entdifferenziertes Adenokarzinom im Colon transversum auf. Ausnahmsweise wurde dieser Tumor zur histologischen Begutachtung entfernt und das Sigma nicht teilreseziert. Die Anastomose im Colon transversum ist im weiteren wie eine Sigmaanastomose in die Auswertung miteinbezogen worden.

Neben den zuvor erwähnten Befunden der Sigmateilresektate ergaben die nach dem Tod (maximal 336 Versuchstage) entnommenen auffälligen Gewebeproben alle Entwicklungsstufen einer malignen Geschwulst, angefangen von der Dysplasie II und III (Abb. 19) bis zu differenzierten, mittelhochdifferenzierten, geringdifferenzierten und entdifferenzierten Adenokarzinomen. Zum Zeitpunkt der Sektion hatten 31/36 (86,1%) Tiere der Gruppe A und 33/39 (84,6%) Tiere der Gruppe B praemaligne oder maligne Veränderungen im Gesamtdarm (Abb. 2,4). Wider Erwarten fanden sich bei den bis zu Versuchsende 24 unauffälligen Ratten in 21 Fällen praemaligne oder maligne Umbauvorgänge. Lediglich bei 2 Tieren der Gruppe A (16/S und 20/S) und bei 1 Tier der Gruppe B (37/R) waren keine entsprechenden Veränderungen nachweisbar.

In beiden Gruppen wurden neben den am häufigsten anzutreffenden Adenokarzinomen (Abb. 18) bei 8 Tieren Siegelringzellkarzinome gefunden. Bei 7 Tieren war diese Geschwulst im Jejunum gewachsen (Abb. 5,6,16); eine extramurale Metastasierung in der Anastomosenlinie konnte bei einem dieser Tiere gesehen werden (Tab. 4). Die achte Ratte wies ein Siegelringzellkarzinom im Colon descendens auf (Tab. 5).

Die DMH-Induktion erzeugte außer den Tumoren des Verdauungstraktes bei insgesamt 10 Tieren verhornende Plattenepithelkarzinome (Abb. 13,20); bei einer Ratte wurde ein nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom festgestellt. Alle Plattenepithelkarzinome waren im Bereich des Meatus accusticus externus lokalisiert. Eine zwölfte Geschwulst,

extraenteral gelegen, konnte bei einem weiteren Tier histologisch als Adenokarzinom des rechten Auges klassifiziert werden (Abb. 2; Tab. 3).
Häufig bewirkte das DMH bei demselben Tier ganz unterschiedliche maligne Tumoren (Abb. 14,15). So konnten z.B. ein Siegelringzellkarzinom und ein Adenokarzinom mit ausgedehnter Peritonealkarzinose im Darmtrakt (16/O A) oder ein Adenokarzinom des Duodenums und ein Plattenepithelkarzinom des äußeren Gehörganges (24/O B) gleichzeitig gefunden werden.
Die makroskopisch nachweisbaren Malignome unterschieden sich in ihrer Größe von glasstecknadelkopfgroßen bis zu im Durchmesser 2 cm messenden Veränderungen.

Die bei den Sigmateilresektaten diagnostizierten geringen bis schweren Umbauvorgänge erlaubten keine Rückschlüsse auf später zu erwartende Tumoren in der Anastomosenlinie, obwohl dies hätte erwartet werden können. Das Gesagte gilt für beide Gruppen, wenn man die Histologie des Sigmas mit der Histologie der Anastomose vergleicht (Abb. 8). So konnten in der Gruppe A 6/36 (16,7%) Anastomosentumoren bei o.B.-Befunden des Sigmas nachgewiesen werden, in der Gruppe B sogar 13/39 (33,3%) Anastomosentumoren bei o.B.-Befunden des Sigmas (im χ^2-Vier-Felder-Test statistisch nicht signifikant: $\alpha = 0{,}05$, $\chi^2 = 2{,}74$, $\chi^2_o = 3{,}84$). Bei 6 Ratten der Versuchsgruppe A (16,7%) und bei 9 Ratten der Kontrollgruppe B (23,1%) waren am Sigma wie auch an dem Sektionspräparat der Anastomose keine Veränderungen nachweisbar. Ein Vergleich der geringen Veränderungen der Sigmaresektate mit dem späteren Status der Anastomosen ergibt für die tumorfreien Anastomosen ein ungefähr gleich häufiges Auftreten in Gruppe A (25,0%) und in Gruppe B (23,1%); war jedoch an der Anastomose ein praemaligner oder maligner Prozeß gesehen worden, überwiegt Gruppe A (30,6%) gegenüber Gruppe B (17,9%). Dieser Unterschied ist im

χ^2-Vier-Felder-Test nicht signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$, $\chi^2 = 1{,}63$, $\chi^2_o = 3{,}84$).
Wie eingangs schon beschrieben, kommt der Atrophie eine besondere Bedeutung zu, wenn sie parallel mit einer Hyperplasie auftritt. Da dieser Zustand bei den Sigmateilresektaten histologisch nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte, wohl aber vielfach eine fehlende Atrophie, wurde in Abb. 9 der Zusammenhang zwischen Atrophie des Colon sigmoideums und dem Sektionsbefund an der Anastomose dargestellt. Eine klare Aussage in Bezug auf einen Zusammenhang zwischen fehlender oder vorausgehender Atrophie und nachfolgendem Malignom an der Anastomose ist nicht möglich.

Unter Ausschluß der 6 in der perioperativen Phase verstorbenen Tiere ließen sich bei 92,0% (69/75) des Sektionsgutes praemaligne oder maligne Veränderungen nachweisen; davon waren in 54,7% (41/75) die Anastomosen betroffen. Bei 45,3% (34/75) der Anastomosen wurde keine maligne Geschwulst gesehen, obwohl 69/75 Tiere Tumorträger waren (Gruppe A: 32, Gruppe B: 37 Tiere; Abb. 3). Die Lokalisation der Tumoren bei den 69/75 Tumorträgern ist Abb. 2 zu entnehmen. Die Histologie der makroskopisch auffälligen Befunde bei Sektion der Tiere ist in Tab. 3,4,5,6 und Abb. 5,6 dargestellt. Der an die Anastomose sich proximal und distal anschließende Darmabschnitt hätte durch die operationsbedingte Manipulation besonders gefährdet sein können, was sich aber durch die Befunde in Tab. 5 nicht verifizieren läßt.

Einen Überblick über mehrfach gefundene Tumoren beim Einzeltier gibt Abb. 10. Während in der Gruppe A bei 12 Ratten, deren Anastomosen o.B. waren, ein oder mehrere Tumoren auftraten, wurde in der Gruppe B bei 16 Ratten ohne Anastomosenmalignome mindestens ein Tumor gefunden. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0{,}05$ ist zu

schließen, daß das Auftreten von Ein- oder Mehrfachtumoren bei anastomosenmalignomfreien Tieren unabhängig vom Zusatz des Neomycins und Bacitracins zur orthograden Darmspülung ist (χ^2-Vier-Felder-Test; $\chi^2 = 0{,}47$, $\chi^2_0 = 3{,}84$). Das gleiche Ergebnis erhält man bei dem Vergleich der Anzahl der Tiere beider Gruppen mit Anastomosenmalignomen.

Eine weitere Traumatisierung des Darmes neben der Sigmateilresektion geschah durch die Punktion des Duodenums zur Durchführung der orthograden Darmspülung. Tumoren direkt an der Punktionsstelle konnten in der Gruppe A bei 4/36 (11,1%) Tieren, in der Gruppe B bei 7/39 (17,9%) nachgewiesen werden (Abb. 7; χ^2-Vier-Felder-Test, $\alpha = 0{,}05$, $\chi^2 = 0{,}69$, $\chi^2_0 = 3{,}84$ - unabhängig vom fehlenden Antibiotikazusatz). In absoluten Zahlen waren in der Gruppe A 4 Duodenumtumoren (4 Tumorträger) und in der Gruppe B 13 Duodenumtumoren (12 Tumorträger) zu registrieren (Abb. 5,6). Bei Anwendung des χ^2-Vier-Felder-Testes mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}05$ resultiert ein signifikantes Ergebnis ($\chi^2 = 4{,}31$, $\chi^2_0 = 3{,}84$) beim Vergleich der Anzahl der Tumorträger beider Gruppen, so daß eine Abhängigkeit der Duodenumtumoren bei den 12 Tumorträgern der Gruppe B vom fehlenden Antibiotikazusatz zu erkennen ist.

3.4. Bakteriologie

3.4.1. Aerobe Abstriche (Abb. 11)

Die praeoperativen, rektalen, aeroben Abstriche zeigten in beiden Gruppen A und B ein normales Keimspektrum der Dickdarmflora.
Die intraoperativen, aeroben Abstriche aus dem proximalen Colon sigmoideum wiesen in der Versuchsgruppe A (Nebacetin®-Zusatz zur Spülflüssigkeit) qualitativ deutlich verminderte Keimzahlen auf; dagegen gelang es in der Kontrollgruppe B, bei nahezu allen Tieren die gleichen Bakteriengattungen wie praeoperativ nachzuweisen.
Bei Betrachtung der Ergebnisse der Resistenztestung auf Nebacetin® fällt auf, daß die angetroffenen Keime in der Gruppe B, die gegenüber Nebacetin® resistent waren, in der Gruppe A in der Regel nicht gefunden werden konnten. Vielmehr erbrachte die Kultivierung der intraoperativen, aeroben Abstriche in der Gruppe A neben der qualitativ stark verminderten Keimzahl bei der Resistenzprüfung fast nur gut oder mäßig empfindliche Bakteriengattungen auf Nebacetin®.

Den postoperativen, aeroben Abstrichen der Gruppe A ist zu entnehmen, daß sich die Dickdarmflora der fünf untersuchten Ratten bereits wieder dem praeoperativen Ausgangsbefund annäherte.

3.4.2. Anaerobe Abstriche (Abb. 12)

Bei allen 30 anaeroben Abstrichen (5 Ratten der Gruppe A, 5 Ratten der Gruppe B; jeweils prae-, intra- und postoperative Abstriche) war ein Nachweis von Campylobacter nicht möglich.

Die praeoperativen, anaeroben Abstriche zeigten in beiden Gruppen A und B ein normales Keimspektrum der

Rattendickdarmflora. Die bei allen Tieren der Gruppe A nachgewiesene Gattung Bacteroides war resistent gegenüber Neomycin und Bacitracin. Im Gegensatz zu den intraoperativen aeroben Abstrichen fällt die Reduzierung des intraoperativen anaeroben Keinspektrums der Gruppe A nicht so deutlich aus. Auch hier zeigte sich die Gattung Bacteroides in beiden Gruppen A und B im qualitativen Nachweis als resistent gegenüber Nebacetin®.
Ein nur geringfügig geändertes Bild erhält man bei der Gegenüberstellung der prae- und postoperativen, anaeroben Abstrichbefunde.

3.5. Tabellen, Abbildungen

1.1. Eingeschläfert wegen weißen Ohren, struppigem Fell, Priapismus, Gewichtsabnahme von mehr als 50 Gramm pro Woche, aufgetriebenem Abdomen oder Versuchsende

	A	B
Tiere mit histologisch nachgewiesenen malignen Veränderungen (praemaligne Umbauvorgänge, Praekanzerosen, maligne Tumoren)	29	32
Histologisch o.B.	2	2
	31	34

1.2. Natürlicher Tod (Tiere tot aufgefunden)

Dünndarmileus (Histologisch o.B.)	1	0
Todesursache unklar (Histologisch o.B.)	1	0
Maligner Tumor	3	5
	36	39

1.3. Operationsbedingter Tod (Operationstag, 1.-10. postoperativer Tag)

Ätherintoxikation	1	1
Hämorrhagischer Schock	0	1
Ileus durch Stenose an der Anastomose	1	0
Bridenileus im Bereich des Colon ascendens direkt nach Abgang aus dem Caecum	1	0
Todesursache unklar	1	0
	40	41
	(Tiere)	(Tiere)

Tabelle 1: Todesursachen

Woche	A GG	T	Ø G	B GG	T	Ø G
0	9340 g	40	233,5 g	9560 g	41	233,1 g
4	12030 g	40	300,7 g	12260 g	41	299,0 g
8	13780 g	40	344,5 g	14190 g	41	346,0 g
12	14790 g	40	369,7 g	15090 g	41	368,0 g
16	15150 g	40	378,7 g	15670 g	41	382,1 g
18	15180 g	40	379,5 g	15580 g	41	380,0 g
22	13020 g	36	361,6 g	14060 g	39	360,5 g
26	14800 g	36	411,1 g	15630 g	38	411,3 g
30	14360 g	34	422,3 g	14790 g	35	422,5 g
34	14290 g	33	433,0 g	13260 g	31	427,7 g
38	12890 g	29	444,4 g	11420 g	26	439,2 g
42	6340 g	14	452,8 g	7300 g	16	456,2 g
46	6640 g	14	474,2 g	6910 g	15	460,6 g
47	6400 g	14	457,1 g	6850 g	15	456,6 g

Abkürzungen: Woche - nach Ablauf von x-Versuchswochen
GG - Gesamtgewicht aller Tiere
T - Tierzahl
Ø G - Durchschnittsgewicht

Tabelle 2: Arithmetische Gewichtsmittelwerte der jeweils noch lebenden Tiere

Gruppe	Verhornendes Plattenepithelkarzinom	Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
A	4	0	0
B	6	1	1 (Auge)

Tabelle 3: Tumoren des Ohres bzw. Auges

	o.B.	Atrophie u. Hyperplasie	benigner Polyp	Dysplasie II-III	Polyp und Dysplasie II-III
A	(44,4%)				
36 Tiere	16	3(1)	3	2	3
B	(46,2%)				
39 Tiere	18(2)	4(3)	0	5	1

(1): bei einem Tier zusätzlich ein Fremdkörpergranulom
(2): bei einem Tier zusätzlich ein Fremdkörpergranulom
: bei einem Tier zusätzlich eine Schleimhautzyste
(3): bei einem Tier zusätzlich eine Schleimhautzyste

Fortsetzung	maligner Polyp	Adeno-karzinom	extramurales entd. Adenokarzinom	extramurales Siegelringzellkarzinom
A	1	5	2	1
B	4	6	1	0

Tabelle 4: Histologiebefunde der Sigmaanastomose innerhalb eines Bereiches von 0,5 cm proximal und distal der Anastomose

	o.B.	benigner Polyp	Dysplasie II-III	Polyp und Dysplasie II-III	maligner Polyp	Adeno-Karzinom	Siegelring-zellkarzinom
A 36 Tiere	(72,2%) 26	4	1	2(1)	(1)	2(1)	1
B 39 Tiere	(84,6%) 33	0	0	1	1	4	0

Eingeklammerte Zahlen beziehen sich auf Tumoren, die neben einem weiteren Tumor in dem gleichen Bereich bei demselben Tier angetroffen werden konnten.

Tabelle 5: Histologiebefunde von Colontumoren innerhalb eines Bereiches von 0,5 cm - 5 cm proximal und distal der Anastomose

	benigner Polyp	Adeno-Karzinom	Lokalisation
A	0	2	Colon ascendens
36 Tiere	0	1	Colon descendens
B	0	1	Caecum
39 Tiere	0	5	Colon ascendens
	1	1	Colon transversum
	0	1	Colon descendens

Tabelle 6: Histologiebefunde von Colontumoren des restlichen Colonrahmens

Statistik: Gruppe A 3/36 (8,3%); Gruppe B 9/39 (23,1%) - nicht signifikant im χ^2-Vier-Felder-Test: $\alpha = 0,05$, $\chi^2 = 3,02$, $\chi^2_0 = 3,84$ → kein Einfluß von Nebacetin® auf das verminderte Auftreten von Colontumoren (restliches Colon).

Tabelle 5 u. 6: Statistischer Vergleich der Colontumoren tragenden Tiere (ohne Anastomosen):

Gruppe A: 12/36 (33,3%) - Tier 40/R in Tab. 5 + 6 aufgeführt

Gruppe B: 14/39 (35,9%) - Tier 36/O in Tab. 5 + 6 aufgeführt

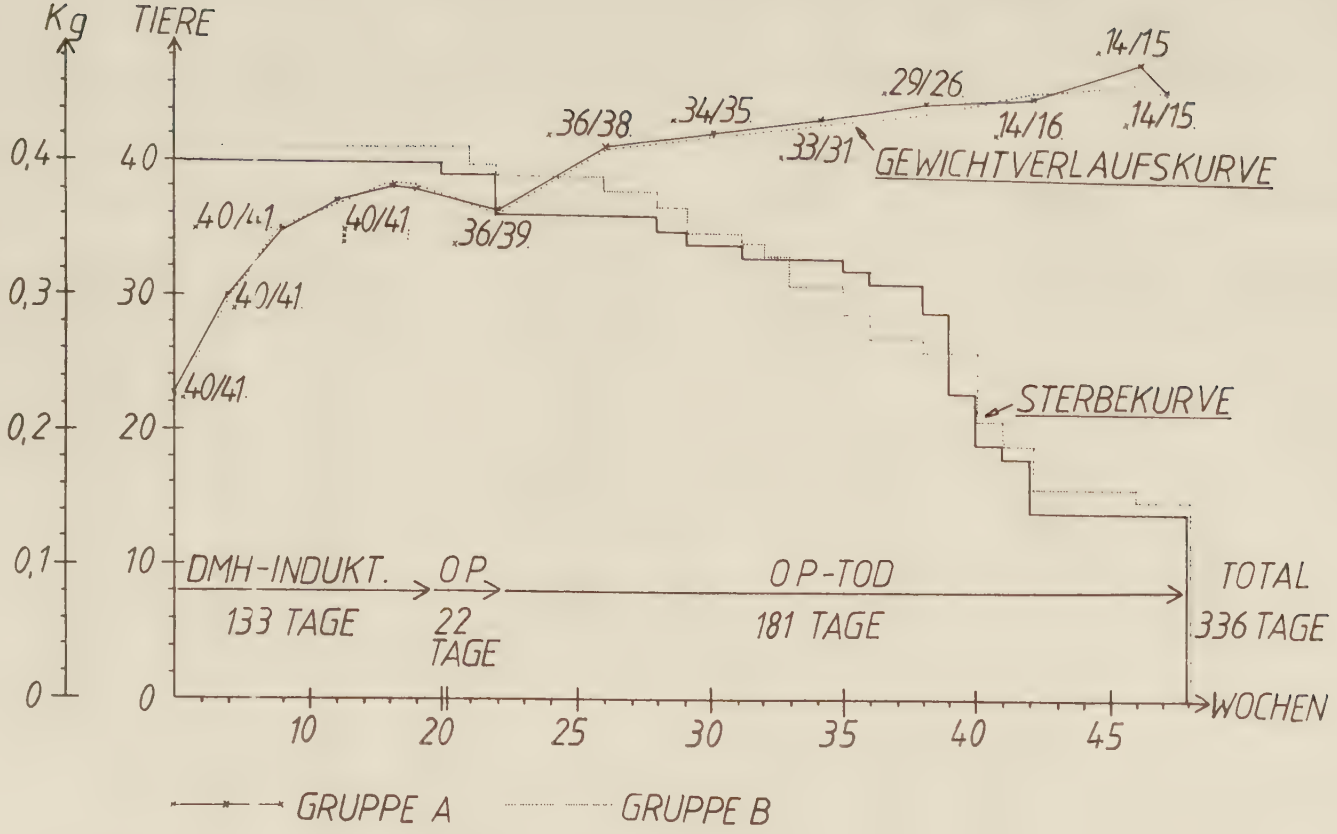


Abbildung 1: Sterbekurve; Gewichtverlaufskurve

Abbildung 2: Histologisch gesicherte (prae-)maligne Veränderungen und ihre Lokalisationen

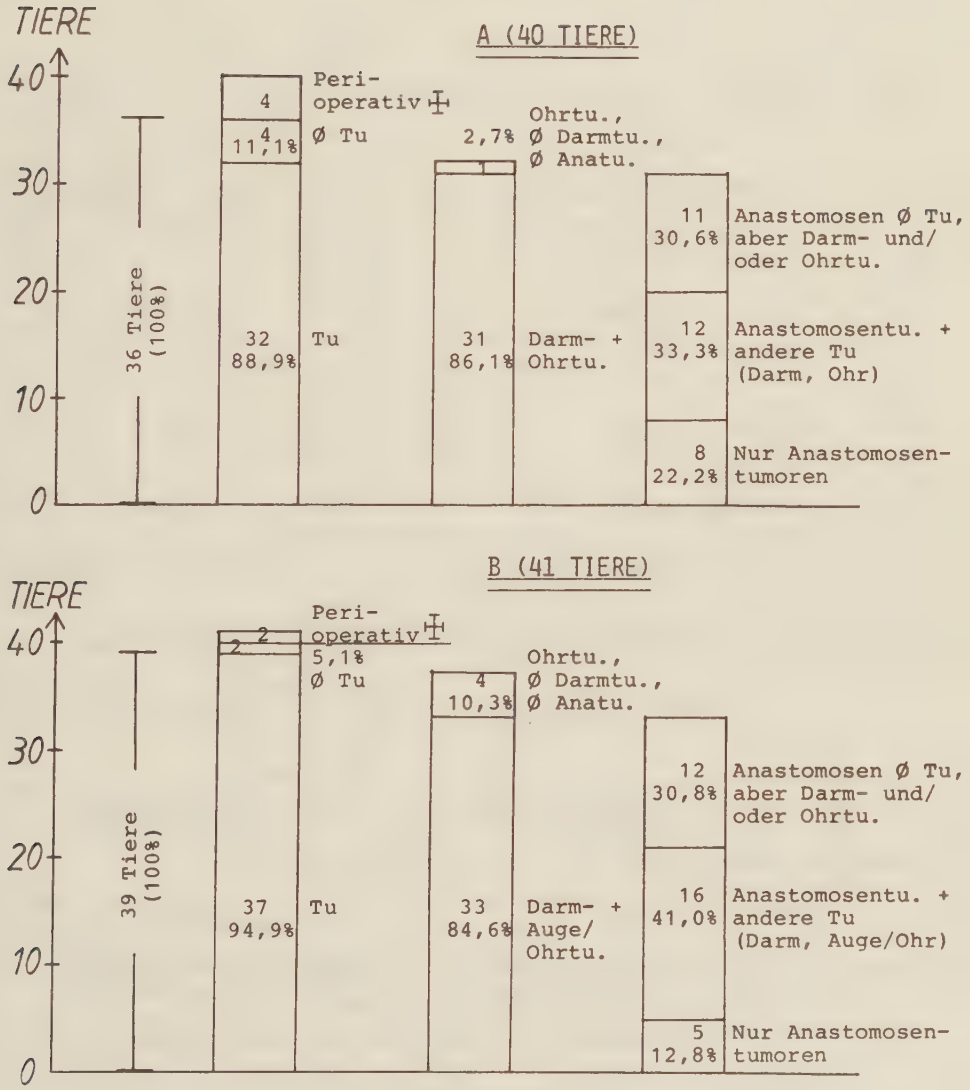


Abbildung 3: Tumorlokalisationen unter besonderer Berücksichtigung der Anastomose

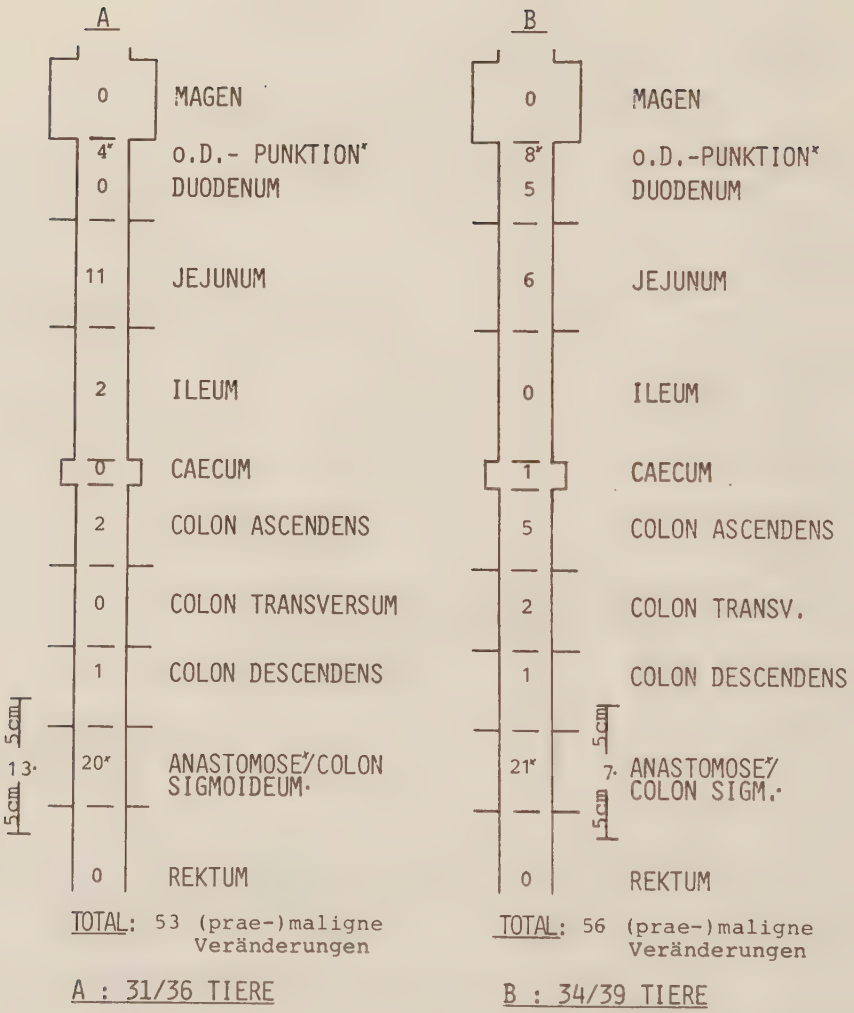


Abbildung 4: Tumor-Lokalisationen im Gesamtdarm (absolute Tumorzahl)

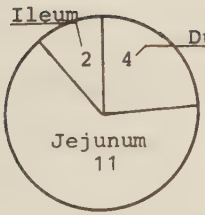
	Duodenum			Jejunum			Ileum
TierNr.	Benig. Polyp	Polyp + D.II-III	Adeno-Karzinom	Ca.in situ	Adeno Karzinom	SiRiZe. Karzinom	Adeno-Karzinom
7/R(A)		X (o.D.)		X			
8/S(A)						X	
12/O(A)						X	
16/O(A)					X		
18/O(A)	X (o.D.)						
18/S(A)					X		X
20/O(A)					X		
21/R(A)						X	
28/O(A)		X (o.D.)			X		
32/O(A)						X	
33/O(A)						X	
39/O(A)					X		
40/O(A)			X (o.D.)				X

Abkürzungen:

Polyp + D.II-III = Polyp mit Dysplasie II-III

SiRiZe. Karzinom = Siegelringzellkarzinom

(o.D.) = Punktionsstelle der orthograden Darmspülung



Verteilung der Dünndarmtumoren in der Gruppe A (ohne Berücksichtigung der Anzahl der Tumorträger)

Abbildung 5: Histologie der Dünndarmtumoren (Gruppe A)

	Duodenum			Jejunum				
TierNr.	Benig. Polyp	Polyp + D.II-III	Adeno-karzinom	A+H	Polyp + D.II	Polyp + Adenoca	Adeno-Karzinom	SiRiZe. Karzinom
4/O(B)							X	
4/S(B)	X (o.D.)							
5/S(B)			X (o.D.)					
6/S(B)		X (o.D.)						
10/O(B)								X
10/S(B)			X			X		
14/O(B)			X					
17/R(B)								X
19/S(B)			X					
24/O(B)			X (o.D.)					
26/O(B)			X					
31/O(B)	X							
31/R(B)			X (o.D.)					
36/O(B)					X			
36/R(B)		XX (o.D.)						
38/R(B)				X				
41/O(B)			X (o.D.)					

Abkürzungen:

Polyp + D.II-III = Polyp mit Dysplasie II-III

SiRiZe. Karzinom = Siegelringzellkarzinom

(o.D.) = Punktionsstelle der orthograden Darmspülung

A+H = Atrophie und Hyperplasie

Verteilung der Dünndarmtumoren in der Gruppe B (ohne Berücksichtigung der Anzahl der Tumorträger)

Abbildung 6: Histologie der Dünndarmtumoren (Gruppe B)

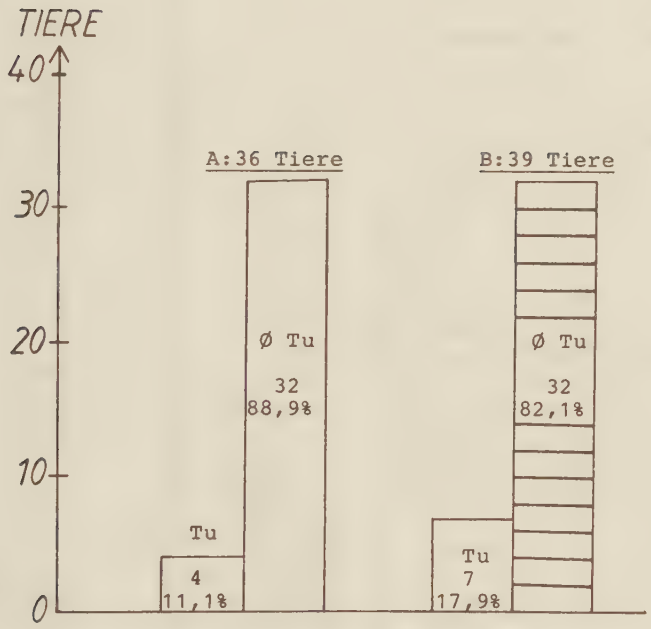
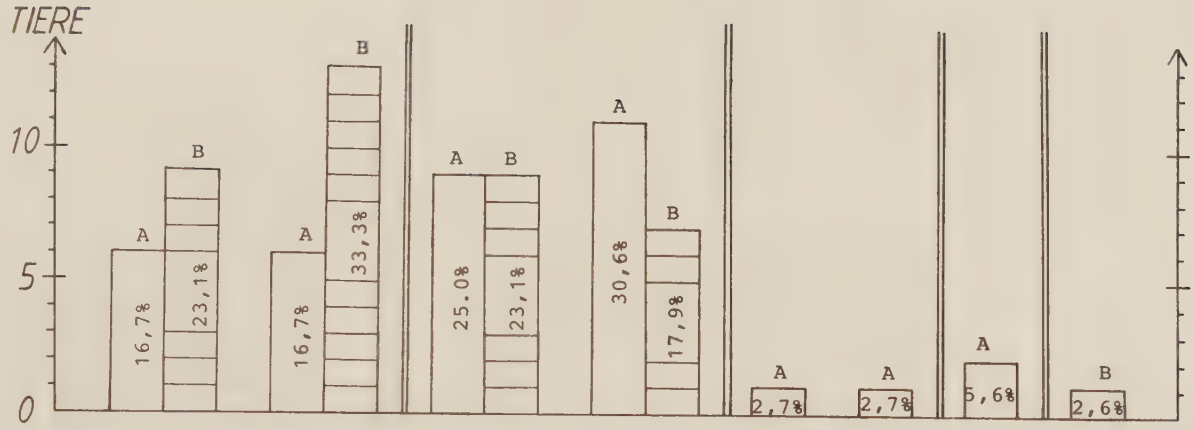


Abbildung 7: Tumoren an der Punktionsstelle des Duodenums

Statistik: χ^2-Vier-Felder-Test: $\chi^2 = 0{,}69$, $\chi^2_o = 3{,}84$, $\alpha = 0{,}05$ - nicht signifikant → Tumorentstehung an der Punktionsstelle unabhängig vom fehlenden Zusatz des Nebacetin®'s zur Spülflüssigkeit.



Abkürzungen:

S : Sigmateilresektat
Ana : Sigmaanastomose
g.V. : geringe Veränderungen (≙ auch körniger Mukus)
s.V. : schwere Veränderungen
s.s.V. : sehr schwere Veränderungen

Abbildung 8: Vergleich der Histologiebefunde des Sigmateilresektates und der Anastomose

Statistik: Der Vergleich der Histologiebefunde S: o.B. und Ana: Tu zwischen Gruppe A und Gruppe B ist im χ^2-Vier-Felder-Test nicht signifikant (Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$; $\chi^2 = 2,74$, $\chi^2_o = 3,84$). Vergleich S: g.V. und Ana: Tu ebenfalls nicht signifikant - $\alpha = 0,05$; $\chi^2 = 1,63$, $\chi^2_o = 3,84$.

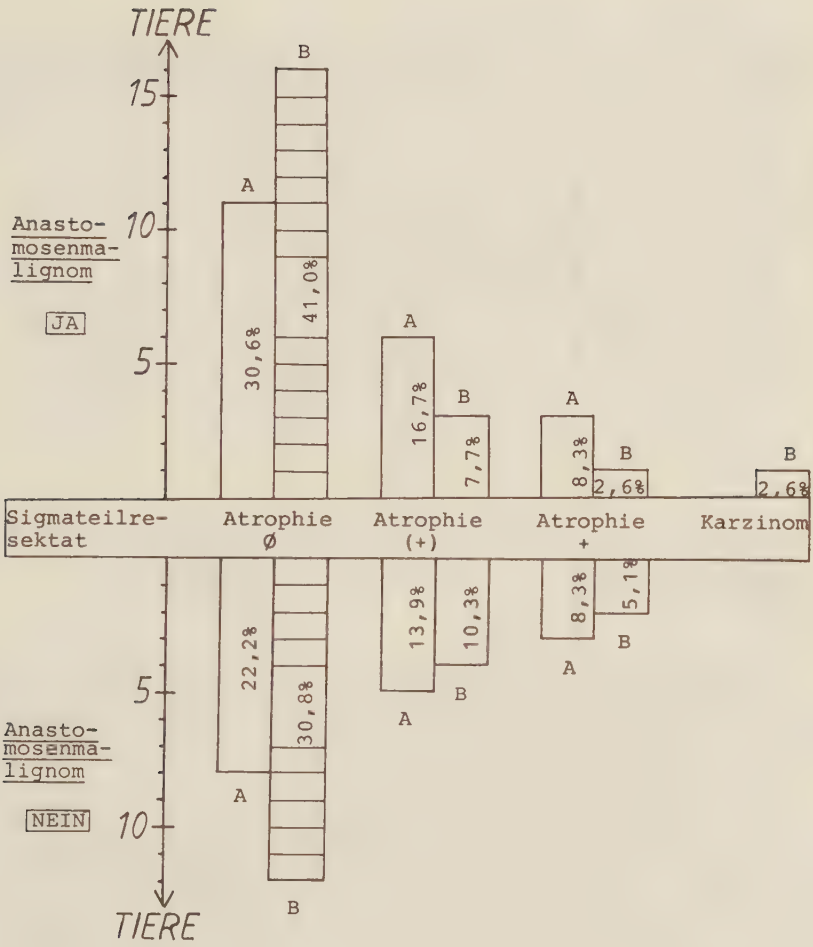
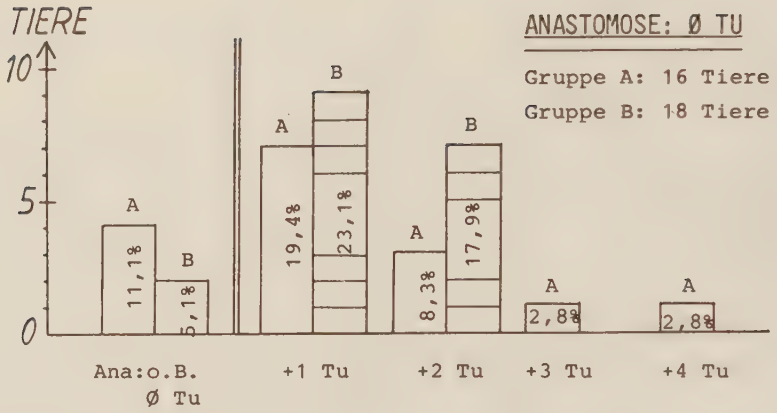


Abbildung 9: Vergleich der Histologiebefunde des Sigmateilresektates → Atrophie und der Anastomose → Malignom



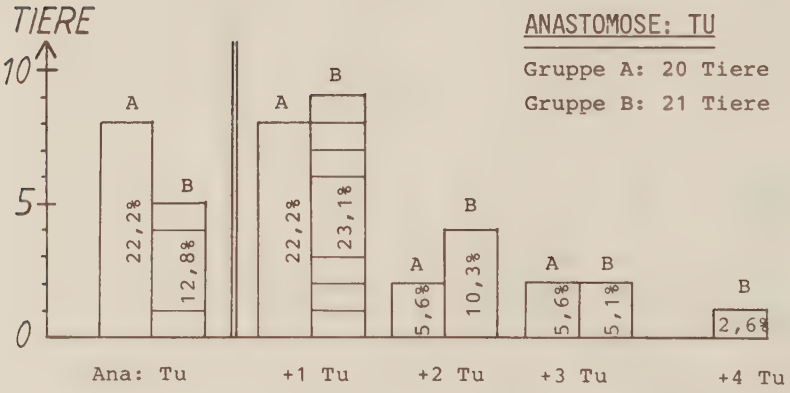


Abbildung 10: Mehrfachtumortiere unter besonderer Berücksichtigung der Anastomosen

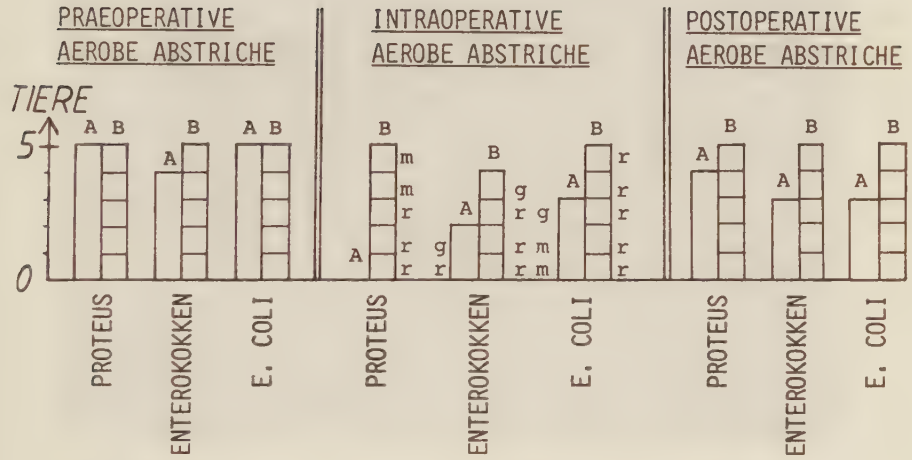


Abbildung 11: Ergebnisse der aeroben Abstriche

Abkürzungen: g = gut, m = mäßig, r = resistent } Ergebnisse der Resistenztestung auf Nebacetin®

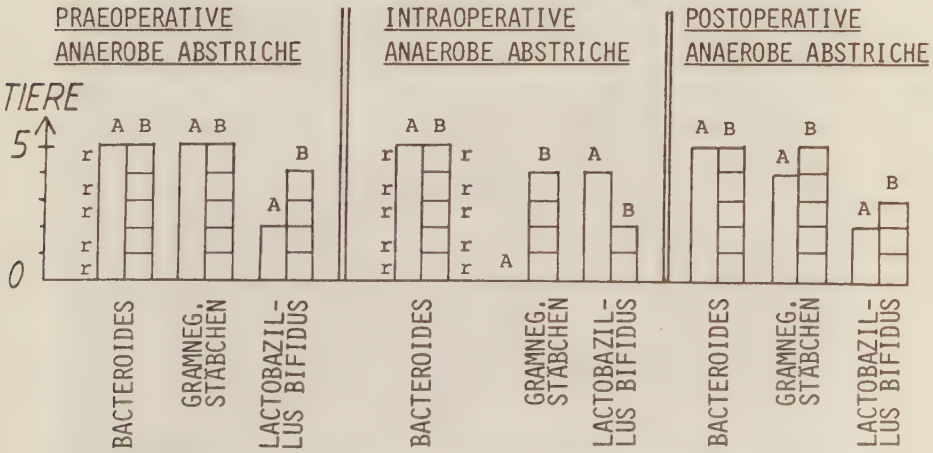


Abbildung 12: Ergebnisse der anaeroben Abstriche
(Abkürzungen s. u. Abbildung 11)

Abbildung 13: Ratte 6/O (B)
Text siehe S. 40

Abbildung 14: Ratte 20/O (A)
Text siehe S. 40

Abbildung 15: Ratte 36/O (B)
Text siehe S. 40

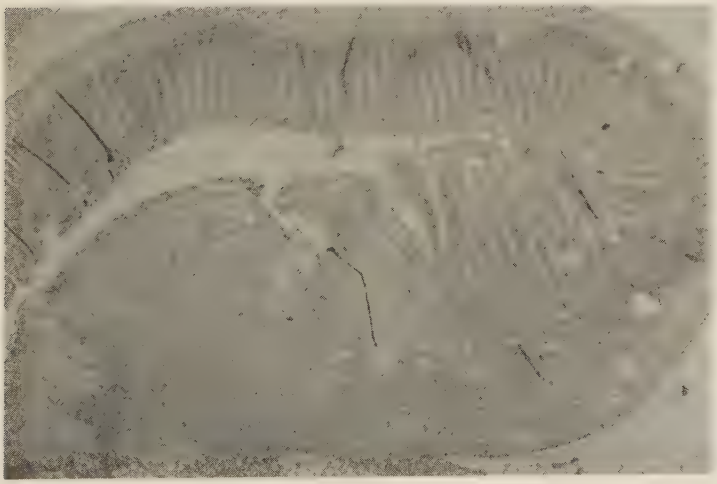


Abbildung 16: Ratte 21/R (A)
Ein von der Mukosa des Jejunums ausgehendes Siegelringzellkarzinom. (Vergrößerung 25 x)

Abbildung 13: Ratte 6/O (B).
Die Präparation dieses ausgedehnten (siehe Streichholz), oberflächlich von Blut bedeckten Ohrtumors erwies sich als schwierig, da er bereits diffus infiltrierend in den Hirn- und Gesichtsschädel eingewachsen war. Histologie: Verhornendes Plattenepithelkarzinom.

Abbildung 14: Ratte 20/O (A)
Der kleinste, in der Mitte befindliche, stecknadelkopfgroße Tumor stellte sich in der histologischen Untersuchung als Hyperplasie dar. Dieser Tumor lag direkt auf der Anastomose, die in der Abbildung an der unterbrochenen Kontinuität der Schleimhautfalten in etwa zu erkennen ist. Die beidseits der Anastomose gewachsenen Tumoren waren histologisch ein großer Polyp mit zentralem Adenokarzinom bzw. ein entdifferenziertes Adenokarzinom.

Abbildung 15: Ratte 36/O (B).
Die kanzerogene Potenz des symmetrischen 1,2-Dimethylhydrazins wird durch diese Abbildung unterstrichen. Bei dem im Bereich von 6 cm befindlichen "Tumor" handelt es sich um ein Konglomerat aus Mesocolon und Fettgewebe. Der links daneben zu sehende Tumor liegt im Bereich der Anastomosenlinie, die hier gut erkennbar ist (Histologie: Polyp mit Adenokarzinom). Die drei anderen Tumoren waren histologisch entdifferenzierte Adenokarzinome.

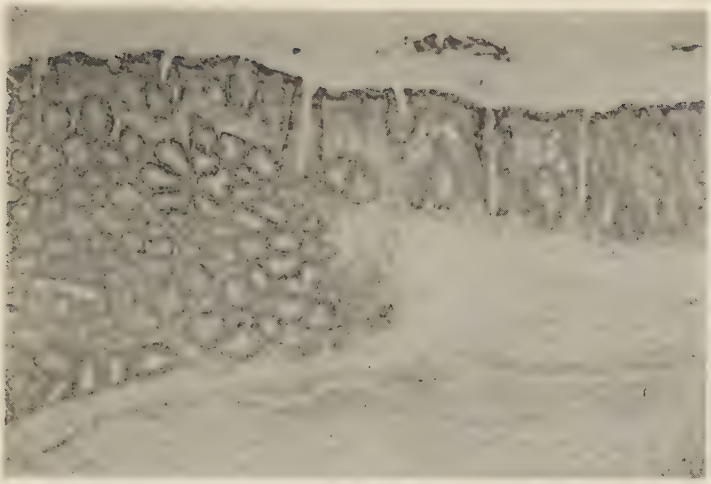


Abbildung 17: Ratte 21/S (A).
Parallel bestehende Atrophie und Hyperplasie in der Anastomosenlinie. (Vergrößerung 100 x)

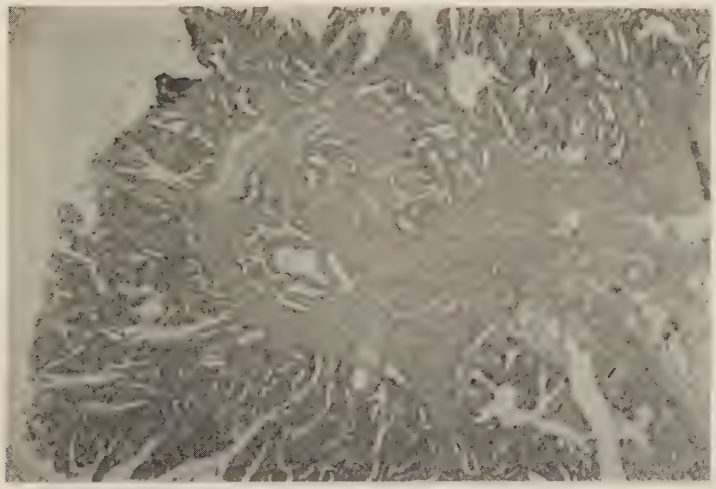


Abbildung 18: Ratte 27/S (B)
Ein direkt auf der Anastomose gewachsener Polyp mit zentralem Adenokarzinom. (Vergrößerung 25 x)

Abbildung 19: Ratte 40/R (A).
Ein direkt auf der Anastomose gewachsener Polyp mit Dysplasie III. (Vergrößerung 25 x)

Abbildung 20: Ratte 28/O (A).
Verhornendes Plattenepithelkarzinom des linken Ohres. (Vergrößerung 100 x)

3.6. Versuchstage und histologische Ergebnisse der einzelnen Versuchstiere

Vorbemerkung: Soweit nicht ausdrücklich anders angegeben, befanden sich die Tumoren intraluminär, also auf der zur Mukosa gerichteten Seite. Die Größenangabe "Stecknadelkopfgroß" bei den histologischen Präparaten bezieht sich auf die Größe des Kopfes einer Glasstecknadel.

Abkürzungen:

1.DMH-Op - bezeichnet den Zeitraum zwischen dem Tag der ersten Dimethylhydrazin-Injektion und dem Operationstag. Der erste Versuchstag war zugleich der Tag der ersten s.c. DMH-Injektion.

"↑", "↓" - Becherzellen oder Entzündung vermehrt/ vermindert an Kryptenöffnung oder Kryptengrund

g.V. - geringfügige Veränderungen

s.V. - schwere Veränderungen

s.s.V. - sehr schwere Veränderungen

o.D.-Stelle - Punktionsstelle im Duodenum zur Durchführung der orthograden Darmspülung

2 cm prox./ dist. der A. - 2 cm proximal/distal der Anastosmose

Tier Nr.	1/R (A)	1/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	134	134
Op-Tod (Tage)	196	0
Gesamt (Tage)	330	134
Natürlicher Tod -	-	-
Eingeschläfert +		(Ätherintoxikation)
Histologiebefund des Sigmateilresektates	unreifer, körniger Mukus; an Basis wenig, an Spitze vermehrt	g.V.
Entzündung	+	
Atrophie		
Becherzellen	+	+
Sektionspräparate		
Organ		
Makroskopischer Befund		
Histologiebefund der Sektionspräparate		
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	
Makroskopischer Befund	o.B.	
Histologiebefund	o.B.	
Entzündung	+	
Atrophie		
Becherzellen	+	

Tier Nr.	2/O (B)		2/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	134		134
Op-Tod (Tage)	187		189
Gesamt (Tage)	321		332
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	unreifer, körniger Mukus		unreifer, körniger Mukus
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen	+		+
Sektionspräparate			
Organ	Ohr li.	Colon transv.	Ohr re.
Makroskopischer Befund	Ø 2,5cm x 1 cm Tu, unter dem Fell gelegen	erbsgroßer, polyposer Tu	bohnengroßer, außen hin ulzerierter, blutender Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	verhornendes Plattenepithelkarzinom	benigner Polyp	nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose		Anastomose
Makroskopischer Befund	unregelmäßiges Schleimhautfaltenrelief		o.B.
Histologiebefund	o.B.		Dysplasie I (Peyer' Plaque)
Entzündung			(+)
Atrophie			
Becherzellen	++		++

Tier Nr.	3/R (A)	3/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	134	134
Op-Tod (Tage)	131	64
Gesamt (Tage)	265	198
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	-	-
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	o.B.
Entzündung	(+)	
Atrophie		
Becherzellen	+	(+)
Sektionspräparate		
Organ		Ileum
Makroskopischer Befund		Involvulus, Ileus; Ø Tu sichtbar
Histologiebefund der Sektionspräparate		hauptsächlich Nekrosen
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu direkt auf der Anastomose	o.B.
Histologiebefund	benigner Polyp mit Dysplasie II-III	o.B.
Entzündung	(+)	+
Atrophie	+	++
Becherzellen	++	+

Tier Nr.		4/0 (B)	
1. DMH-Op (Tage)		139	
Op-Tod (Tage)		136	
Gesamt (Tage)		275	
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +		+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates		o.B.	
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Sektionspräparate			
Organ	Jejunum	Colon ascend.	Colon ascend.
Makroskopischer Befund	Haselnußgroßer Tu	Tu im Mesocolon	ins Darmlumen hineinwachsender, erbsgroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	extramural gelegenes Adenokarzinom	Lymphknoten-Metastase im Mesocolon	Entdifferenziertes Adenokarzinom
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose		Anastomose	
Makroskopischer Befund		vergröbertes Schleimhautfaltenrelief	
Histologiebefund		Entdifferenziertes Adenokarzinom	
Entzündung		+	
Atrophie			
Becherzellen			

Tier Nr.	4/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	141
Op-Tod (Tage)	136
Gesamt (Tage)	277
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	Lymphfollikel innerhalb der Schleimhaut; sonst o.B.
Entzündung	
Atrophie	
Becherzellen	

Sektionspräparate		
Organ	Duodenum	Caecum
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu an o.D.-Stelle	breitbasiger Tu (erbsgroß)
Histologiebefund der Sektionspräparate	benigner Polyp	bis in Submukosa infiltrierendes Adenokarzinom
Entzündung	+	++
Atrophie		+
Becherzellen	++	

Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.
Histologiebefund	o.B.
Entzündung	+
Atrophie	
Becherzellen	+

Tier Nr.	5/R (B)	5/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	135	135
Op-Tod (Tage)	198	145
Gesamt (Tage)	333	280
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	o.B.
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen	+	
Sektionspräparate		
Organ		Duodenum
Makroskopischer Befund		tumorös infiltrierte Schleimhaut (o.D.-Stelle)
Histologiebefund der Sektionspräparate		entdiff. verschleimendes Adenokarzinom und extramuköse Metastase
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose	2cm dist.der A.
Makroskopischer Befund	o.B.	o.B.	stecknadelkopfgroßer Tu
Histologiebefund	Dysplasie II-III über Lymphfollikel	o.B.	submuköses,entdiff. Adenokarzinom
Entzündung	+		
Atrophie			
Becherzellen	++	+	

Tier Nr.	6/O (B)	6/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	135	135
Op-Tod (Tage)	117	198
Gesamt (Tage)	152	333
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	körniger Mukus	o.B.
Entzündung	(+)	
Atrophie		
Becherzellen	+	
Sektionspräparate		
Organ	Ohr re.	Duodenum
Makroskopischer Befund	dem re.äußeren Gehörgang aufsitzender,zerklüfteter Tu; massenhaft Pus	linsengroßer Tu (o.D.-Stelle)
Histologiebefund der Sektionspräparate	verhornendes Plattenepithelkarzinom	Polyp mit Dysplasie II-III
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		

Anastomose	Anastomose	Anastomose	2cm prox.der A.
Makroskopischer Befund	Stecknadelkopfgroßer Tu	o.B.	linsengroßer Tu
Histologiebefund	Fremdkörpergranulom	o.B.	Polyp mit Dysplasie II-III
Entzündung	+	+	+
Atrophie			++
Becherzellen	++		Hyperplasie +++ unreif

Tier Nr.	7/R (A)		
1. DMH-Op (Tage)	135		
Op-Tod (Tage)	198		
Gesamt (Tage)	333		
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.		
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen	+		
Sektionspräparate			
Organ	Duodenum		Jejunum
Makroskopischer Befund	linsengroßer Tu (o.D.-Stelle)		stecknadelkopfgroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	Polyp mit Dysplasie II-III		Polyp. Ca in situ
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose		2cm dist.der A.
Makroskopischer Befund	direkt auf A. sitzender stecknadelkopfgroßer Tu		linsengroßer Tu
Histologiebefund	benigner (?) Polyp		benigner Polyp
Entzündung	+++		+
Atrophie	+++		
	Hyperplasie		
Becherzellen	+++		+

Tier Nr.	7/S (A)	8/O (A)
1. DMH-Op (Tage)	136	136
Op-Tod (Tage)	130	197
Gesamt (Tage)	266	333
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	o.B.
Entzündung	+	(+)
Atrophie	+	(+)
Becherzellen	+	(+)

Sektionspräparate		
Organ	Ohr li.	Jejunum
Makroskopischer Befund	unter dem Fell gelegener, bohnengroßer Tu	linsengroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	verhornendes Plattenepithelkarzinom	Hypertrophie, Hyperplasie
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		

Anastomose	Anastomose	1,5cm prox.d.A.	Anastomose
Makroskopischer Befund	0,5cm proximal der Anastomose stecknadelkopfgroßer Tu	linsengroßer Tu	vergröbertes Schleimhautfaltenrelief
Histologiebefund	benigner Polyp	benigner Polyp	Dysplasie II in Peyer' Plaque
Entzündung			++
Atrophie	+		+
Becherzellen	Hyperplasie ++		+

Tier Nr.	8/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	136
Op-Tod (Tage)	137
Gesamt (Tage)	273
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	körniger Mukus
Entzündung	(+)
Atrophie	(+)
Becherzellen	+
Sektionspräparate	
Organ	Jejunum
Makroskopischer Befund	linsengroßer Tu, gerade noch im Niveau der Schleimhaut
Histologiebefund der Sektionspräparate	Siegelringzellkarzinom, von Schleimhaut ausgehend
Entzündung	
Atrophie	
Becherzellen	++
Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu direkt auf der Anastomose
Histologiebefund	Polyp mit Dysplasie II-III
Entzündung	
Atrophie	++
Becherzellen	++

Tier Nr.	9/R (A)	9/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	142	142
Op-Tod (Tage)	190	152
Gesamt (Tage)	332	294
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	körniger Mukus
Entzündung	(+)	(+)
Atrophie	(+)	(+)
Becherzellen	(+)	+
Sektionspräparate Organ		
Makroskopischer Befund		
Histologiebefund der Sektionspräparate		
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose Makroskopischer Befund	Anastomose auf der Anastomose sitzender bohnengroßer Tu	1cm dist.der A. stecknadelkopfgroßer Tu	Anastomose o.B.
Histologiebefund	entdiff. verschleimendes Adenokarzinom	benigner Polyp	Atrophie und Hyperplasie
Entzündung	++		++
Atrophie	++		+
Becherzellen	Hyperplasie ++		Hyperplasie ++

Tier Nr.	10/O (B)	10/S (B)	
1. DMH-Op (Tage)	139	141	
Op-Tod (Tage)	146	150	
Gesamt (Tage)	285	291	
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	-	+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	g.V.	
Entzündung	+	+	
Atrophie		(+)	
Becherzellen	+	(+)	
Sektionspräparate			
Organ	Jejunum	Jejunum	Duodenum
Makroskopischer Befund	linsengroßer, leicht prominenter Tu; ins Lumen hineinragend	erbsgroßer Tu (höckrige Oberfläche)	linsengroßer Tu; 3cm distal des Pylorus
Histologiebefund der Sektionspräparate	kleines Siegelringzellkarzinom	Polyp mit hochdiff. Adenokarzinom	hochdifferenziertes Adenokarzinom
Entzündung	+		+
Atrophie			++
Becherzellen			+
Anastomose	Anastomose	Anastomose	
Makroskopischer Befund	0,5cm distal der Anastomose blumenkohlartiger, erbsgroßer Tu	geringe Atrophie der Schleimhautfalten	
Histologiebefund	Polyp mit hochdiff. Adenokarzinom	Peyer' Plaque mit Dysplasie II	
Entzündung	+	++	
Atrophie		+	
Becherzellen	++	+	

Tier Nr.	11/R (B)	11/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	142	142
Op-Tod (Tage)	61	124
Gesamt (Tage)	203	266
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	o.B.
Entzündung	(+)	
Atrophie	(+)	
Becherzellen	(+)	(+)
Sektionspräparate		
Organ	Ohr li.	
Makroskopischer Befund	walnußgroßer Tu (höckrige Oberfläche); Pus	
Histologiebefund der Sektionspräparate	verhornendes Plattenepithelkarzinom	
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		

Anastomose	Anastomose	Anastomose	4cm prox. der A.
Makroskopischer Befund	Hypertrophe Schleimhautfalten	Schleimhautfaltenrelief unregelmäßig; bohnengroßer Tu extramural	erbsgroßer Tu
Histologiebefund	o.B. (Faltung)	Atrophie und Hyperplasie; Schleimhautzyste	entdiff. Adenokarzinom
Entzündung	+	(+)	
Atrophie	+	+	
		Hyperplasie	
Becherzellen	++	++	

Tier Nr.	12/O (A)	12/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	143	143
Op-Tod (Tage)	132	145
Gesamt (Tage)	275	288
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	s.V. (Peyer' Plaque)
Entzündung	+	++
Atrophie	(+)	+
Becherzellen	+	
Sektionspräparate		
Organ	Jejunum	Colon ascend.
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu mit Involvulus	Bohnengroßer, breitbasiger Tu; in der Mitte ulzeriert
Histologiebefund der Sektionspräparate	Siegelringzellkarzinom	entdiff. Adenokarzinom
Entzündung	+	+
Atrophie	+	
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	stecknadelkopfgroßer Tu, direkt auf Anastomose sitzend	Schleimhaut atrophisch; linsengroßer Tu
Histologiebefund	o.B. (Faltung)	großer Polyp, im Stiel schon hochdiff. Adenokarzinom
Entzündung	(+)	(+)
Atrophie	+	+ Hyperplasie
Becherzellen	+	+

Tier Nr.	13/R (B)	13/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	143	143
Op-Tod (Tage)	75	2
Gesamt (Tage)	218	145
Natürlicher Tod -		- (Hämorrhagischer Schock)
Eingeschläfert +	+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	entdiff. Adenokarzinom (Colon transversum!) Makroskopisch: Ø 1cm großer Tu, blumenkohlartige Oberfläche	o.B.
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Sektionspräparate		
Organ	Omentum maius	
Makroskopischer Befund	Multiple Knoten	
Histologiebefund der Sektionspräparate	Metastasen eines Adenokarzinoms (entdiff.)	
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	
Makroskopischer Befund	Colon transversum! Zerstörung des Schleimhautfaltenreliefs; außen aufsitzender, harter Knoten	
Histologiebefund	entdiff. Adenokarzinom	
Entzündung	(+)	
Atrophie	+	
Becherzellen	++	

Tier Nr.	14/O (B)	14/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	145	145
Op-Tod (Tage)	53	132
Gesamt (Tage)	198	277
Natürlicher Tod -	-	
Eingeschläfert +		+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	o.B.
Entzündung	(+)	(+)
Atrophie	(+)	
Becherzellen		
Sektionspräparate		
Organ	Duodenum	Ohr re.
Makroskopischer Befund	ca. 5cm distal des Pylorus knotige Verwachsungen	Massenhaft Pus
Histologiebefund der Sektionspräparate	entdiff. Adenokarzinom	Verhornendes Plattenepithelkarzinom
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	o.B.
Histologiebefund	o.B.	o.B.
Entzündung		+
Atrophie		(+)
Becherzellen		

Tier Nr.	15/R (A)	15/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	138	140
Op-Tod (Tage)	10	8
Gesamt (Tage)	148	148
Natürlicher Tod -	- (Ileus durch Stenose an der Anastomose)	- (Bridenileus im Colon ascendens durch Verwachsungen der Anastomose)
Eingeschläfert +		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	g.V.
Entzündung		+
Atrophie		(+)
Becherzellen	+	(+)
Sektionspräparate		
Organ		
Makroskopischer Befund		
Histologiebefund der Sektionspräparate		
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose		
Makroskopischer Befund		
Histologiebefund		
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		

Tier Nr.	16/O (A)		16/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	145		145
Op-Tod (Tage)	191		191
Gesamt (Tage)	336		336
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	körniger Mukus		körniger Mukus
Entzündung	(+)		
Atrophie			(+)
Becherzellen	↑		Hyperplasie
Sektionspräparate			
Organ	Jejunum		
Makroskopischer Befund	außen aufsitzender linsengroßer Tu; Infiltration ins Darmlumen		
Histologiebefund der Sektionspräparate	diff. verschleimendes Adenokarzinom aus Polyp; Peritonealkarzinose		
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	4cm prox.der A.	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	linsengroßer Tu	o.B.
Histologiebefund	o.B.	kleines Siegelringzellkarzinom	o.B.
Entzündung	+		+
Atrophie	+		+
Becherzellen	+		↑↑

Tier Nr.	17/R (B)	17/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	139	141
Op-Tod (Tage)	193	191
Gesamt (Tage)	332	332
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	o.B.
Entzündung	+	(+)
Atrophie	(+)	
Becherzellen	(↑)	
Sektionspräparate		
Organ	Jejunum	Auge re.
Makroskopischer Befund	linsengroßer Tu	Extremer Exophthalmus
Histologiebefund der Sektionspräparate	Siegelringzellkarzinom	Entdiff. Adenokarzinom
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	o.B.
Histologiebefund	Atrophie und Hyperplasie	Atrophie und Hyperplasie
Entzündung	+	+
Atrophie	++	+
	Hyperplasie	Hyperplasie
Becherzellen	↑↑	↑

Tier Nr.	18/O (A)		18/S (A)	
1. DMH-Op (Tage)	146		146	
Op-Tod (Tage)	190		127	
Gesamt (Tage)	336		273	
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	körniger Mukus		o.B.	
Entzündung	(+)			
Atrophie	+			
Becherzellen	+			
Sektionspräparate				
Organ	Duodenum	Jejunum	Ileum	
Makroskopischer Befund	Ø 0,5cm großer Tu, harte Konsistenz; das Niveau der Schleimhaut überragend (o. D.-Stelle)	intraluminär gelegener doppelhöckriger, haselnußgroßer Tu	walnußgroßer Tu; in der Mitte Einschnürung	
Histologiebefund der Sektionspräparate	noch benigner Polyp	mittelhochdiff. Adenokarzinom mit entdiff. Anteilen; Einbruch ins Pankreas	massives entdiff. Adenokarzinom	
Entzündung				
Atrophie				
Becherzellen				
Anastomose	Anastomose	Anastomose		
Makroskopischer Befund	o.B.	stecknadelkopfgroßer Tu direkt auf der Anastomose		
Histologiebefund	o.B.	entdiff. Adenokarzinom		
Entzündung		+		
Atrophie				
Becherzellen	(+)	+		

Tier Nr.	19/R (B)	19/S (B)	
1. DMH-Op (Tage)	141	139	
Op-Tod (Tage)	192	52	
Gesamt (Tage)	333	191	
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	-	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	körniger Mukus	
Entzündung	(+)		
Atrophie		(+)	
Becherzellen	(+)	+	
Sektionspräparate			
Organ		Duodenum	Mesenterium
Makroskopischer Befund		erbsgroßer Tu, 4cm distal des Pylorus	Multiple Knoten
Histologiebefund der Sektionspräparate		Adenokarzinom (entdiff.)	Metastasen eines entdiff. Adenokarzinoms
Entzündung		+++	
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	Anastomose	
Makroskopischer Befund	direkt auf A. sitzender linsengroßer Tu	1 nicht resorbierter Faden; stecknadelkopfgroßer Tu	
Histologiebefund	große Peyer' Plaque mit Dysplasie II-III	o.B. (Faltung)	
Entzündung	+		
Atrophie	+		
Becherzellen	++		

Tier Nr.	20/O (A)		
1. DMH-Op (Tage)	138		
Op-Tod (Tage)	145		
Gesamt (Tage)	283		
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.		
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Sektionspräparate			
Organ	Jejunum		
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu		
Histologiebefund der Sektionspräparate	entdiff. Adenokarzinom		
Entzündung	+		
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	1cm prox.der A.	1cm dist.der A.
Makroskopischer Befund	stecknadelkopfgroßer Tu	erbsgroßer Tu	linsengroßer Tu
Histolcgiebefund	Hyperplasie	großer Polyp mit zentralem Adenokarzinom	entdiff. Adenokarzinom
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen	+		

Tier Nr.	20/O (A)	21/R (A)	21/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	140	146	146
Op-Tod (Tage)	192	131	190
Gesamt (Tage)	332	277	336
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	o.B.	o.B.
Entzündung			
Atrophie	(+) (Hyperplasie)	(+) (Hyperplasie)	
Becherzellen	(↑)		
Sektionspräparate			
Organ		Jejunum	
Makroskopischer Befund		erbsgroßer Tu	
Histologiebefund der Sektionspräparate		von Mukosa ausgehendes Siegelringzellkarzinom (T_2)	
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	o.B.	o.B.
Histologiebefund	o.B.	o.B.	Atrophie und Hyperplasie
Entzündung	+		+
Atrophie	++		+
Becherzellen	↑↑		Hyperplasie ↑↑

Tier Nr.	22/O (A)	
1. DMH-Op (Tage)	147	
Op-Tod (Tage)	185	
Gesamt (Tage)	332	
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	
Entzündung	+	
Atrophie	(+)	
Becherzellen	(↑)	
Sektionspräparate		
Organ	Ohr li.	
Makroskopischer Befund	unter dem Fell gelegener Tu mit Blutung aus dem Ohr (bohnengroß)	
Histologiebefund der Sektionspräparate	Verhornendes Plattenepithelkarzinom	
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	3cm prox.der A.
Makroskopischer Befund	o.B.	erbsgroßer Tu bei blutverschmiertem Anus
Histologiebefund	o.B.	großer Polyp mit Dysplasie III; gerade noch benigne
Entzündung	+	
Atrophie	+	+
Becherzellen	↑↑	↑↑

Tier Nr.	22/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	147
Op-Tod (Tage)	49
Gesamt (Tage)	196
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	-
Histologiebefund des Sigmateilresektates	Dysplasie I über Peyer' Plaque; s.s.V.
Entzündung	+
Atrophie	+
Becherzellen	+

Sektionspräparate		
Organ	Leber	Mesenterium
Makroskopischer Befund	stecknadelkopfgroße, gelb-grün gefärbte Stelle	Multiple Knoten
Histologiebefund der Sektionspräparate	granulozytäre Hepatitis	Metastasen eines Adenokarzinoms
Entzündung	+++	
Atrophie		
Becherzellen		

Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	Verwachsene Darmschlingen, nicht voneinander trennbar: 1 harter erbsgroßer Tu
Histologiebefund	Verwachsene Dünndarmschlingen; im Anastomosenbereich Adenokarzinom
Entzündung	+
Atrophie	+++
Becherzellen	+

Tier Nr.	23/R (B)		
1. DMH-Op (Tage)	147		
Op-Tod (Tage)	83		
Gesamt (Tage)	230		
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.		
Entzündung	(+)		
Atrophie			
Becherzellen	(+)		
Sektionspräparate			
Organ	Lunge li.	Omentum maius	Colon ascend.
Makroskopischer Befund	Mehrere weiße Knötchen	Multiple Knoten	erbsgroßer, ins Lumen hineinwachsender Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	Metastasen eines Adenokarzinoms (entdiff.)	Metastasen eines Adenokarzinoms (entdiff.)	entdiff. Adenokarzinom
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose		
Makroskopischer Befund	o.B.		
Histologiebefund	Metastasen eines entdiff. Adenokarzinoms		
Entzündung	+		
Atrophie	+		
Becherzellen	+		

Tier Nr.	23/S (B)	24/O (B)	
1. DMH-Op (Tage)	147	148	
Op-Tod (Tage)	98	184	
Gesamt (Tage)	245	332	
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	g.V.	
Entzündung		+	
Atrophie			
Becherzellen	↑	↑	
Sektionspräparate			
Organ	Colon ascend.	Duodenum	Ohr li.
Makroskopischer Befund	Haselnußgroßer Tu	erbsgroßer Tu (o.D.-Stelle)	bohnengroßer, nach außen hin ulzerierter, schwarz gefärbter Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	Verschleimendes Adenokarkarzinom	Polyp mit Dysplasie III; an zwei Stellen bereits Adenokarzinom	Verhornendes Plattenepithelkarzinom
Entzündung		+	
Atrophie		+	
Becherzellen		↑↑	
Anastomose	Anastomose	Anastomose	
Makroskopischer Befund	Schleimhaut o.B.; außen anhängende blasige Verwachsungen	direkt auf A. sitzender stecknadelkopfgroßer Tu	
Histologiebefund	Schleimhautzysten; Anastomose sonst o.B.	gestielter Polyp mit Dysplasie II	
Entzündung	+	+	
Atrophie	++	+	
Becherzellen		Hyperplasie ↑↑↑	

Tier Nr.	24/S (B)	25/R (A)	25/S (A)
1. DMH-Op (Tage)	148	148	148
Op-Tod (Tage)	0	129	5
Gesamt (Tage)	148	277	153
Natürlicher Tod -	- Ätherintoxikation		- Todesursache unklar
Eingeschläfert +		+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	nicht entnommen	s.V.	o.B.
Entzündung		↑↑	
Atrophie			
Becherzellen		↑↑	(↑)
Sektionspräparate			
Organ		Colon ascend.	
Makroskopischer Befund		Bohnengroßer Tu	
Histologiebefund der Sektionspräparate		Entdiff. verschleimendes Adenokarzinom	
Entzündung		++	
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose		Anastomose	
Makroskopischer Befund		o.B.	
Histologiebefund		o.B.	
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			

Tier Nr.	26/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	149
Op-Tod (Tage)	82
Gesamt (Tage)	231
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.
Entzündung	
Atrophie	
Becherzellen	

Sektionspräparate		
Organ	Duodenum	Omentum maius
Makroskopischer Befund	Infiltration eines Tu in die Darmwand 4cm distal des Pylorus	Multiple Knoten
Histologiebefund der Sektionspräparate	von Mukosa ausgehendes entdiff. Adenokarzinom mit Infiltration des Pankreas (T_4)	Multiple Metastasen eines entdiff. Adenokarzinoms
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		

Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	außen knotige Verwachsungen, sonst o.B.
Histologiebefund	extramural entdiff. Adenokarzinom
Entzündung	+
Atrophie	
Becherzellen	++

Tier Nr.	26/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	149
Op-Tod (Tage)	62
Gesamt (Tage)	211
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.
Entzündung	(+)
Atrophie	
Becherzellen	+
Sektionspräparate	
Organ	Leber
Makroskopischer Befund	stecknadelkopfgroßer Tu (weiß)
Histologiebefund der Sektionspräparate	kleine Metastase eines entdiff. Adenokarzinoms (außen)
Entzündung	
Atrophie	
Becherzellen	

Anastomose	Anastomose	3cm prox.der A.
Makroskopischer Befund	o.B.	erbsgroßer Tu; Mesocolon massiv knotig
Histologiebefund	o.B.	entdiff. Adenokarzinom; Metastasen im Mesocolon
Entzündung		+
Atrophie		++
Becherzellen		

Tier Nr.	27/R (B)	27/S (B)
1. DMH-Op (Tage)	149	149
Op-Tod (Tage)	181	139
Gesamt (Tage)	330	288
Natürlicher Tod -	-	
Eingeschläfert +		+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	g.V.
Entzündung	(+)	+
Atrophie		(+)
Becherzellen	(+)	+
Sektionspräparate		
Organ	Jejunum	Colon ascend.
Makroskopischer Befund	hämorrhagischer Darm	stecknadelkopfgroßer Tu; im anhängenden Mesocolon bohnengroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	hämorrhagische Nekrose	entdiff. Adenokarzinom; große Lymphknotenmetastase
Entzündung	+++	+
Atrophie		++
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	unregelmäßiges Schleimhautfaltenrelief	verstrichenes Schleimhautfaltenrelief; zentral stecknadelkopfgroßer Tu
Histologiebefund	submukös entdiff. Adenokarzinom	Polyp mit zentralem Adenokarzinom
Entzündung		++
Atrophie	+++	
Becherzellen	+++	

Tier Nr.	28/O (A)		
1. DMH-Op (Tage)	150		
Op-Tod (Tage)	182		
Gesamt (Tage)	332		
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.		
Entzündung	+		
Atrophie			
Becherzellen	+		
Sektionspräparate			
Organ	Ohr li.	Duodenum	Jejunum
Makroskopischer Befund	bohnengroßer Tu unter dem Fell	erbsgroßer Tu an o.D.-Stelle	linsengroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	verhornendes Plattenepithelkarzinom	Polyp mit Dysplasie III	entdiff. verschleimendes Adenokarzinom
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	1cm prox.der A.	
Makroskopischer Befund	o.B.	stecknadelkopfgroßer Tu	
Histologiebefund	o.B.	entdiff. Adenokarzinom	
Entzündung			
Atrophie	++		
Becherzellen	+		

Tier Nr.	28/R (A)	29/O (A)
1. DMH-Op (Tage)	150	150
Op-Tod (Tage)	123	144
Gesamt (Tage)	273	294
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	g.V. (Peyer' Plaque)
Entzündung	+	+
Atrophie	(+)	(+)
Becherzellen	+	+
Sektionspräparate Organ	Omentum maius	
Makroskopischer Befund	Multiple Knoten	
Histologiebefund der Sektionspräparate	Metastasen eines entdiff. Karzinoms mit Einbruch ins Pankreas	
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	stecknadelkopfgroßer Tu direkt auf der Anastomose; extramural knotige Verwachsungen	o.B.
Histologiebefund	entdiff. Adenokarzinom	Dysplasie II über Peyer' Plaque
Entzündung	+	+
Atrophie	+	+
Becherzellen		Hyperplasie +

Tier Nr.	29/R (A)		30/O (B)
1. DMH-Op (Tage)	150		152
Op-Tod (Tage)	144		28
Gesamt (Tage)	294		180
Natürlicher Tod -			-
Eingeschläfert +	+		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.		g.V.
Entzündung	+		+
Atrophie	+		+
			(Hyperplasie)
Becherzellen			+
Sektionspräparate Organ			Ohr re.
Makroskopischer Befund			walnußgroßer Tu; nach außen hin ulzeriert; von schwarzer Kruste bedeckt
Histologiebefund der Sektionspräparate			verhornendes Plattenepithelkarzinom
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	1cm prox.der A.	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	bohnengroßer Tu	zwei im Ø 0,5cm große Blutungen
Histologiebefund	o.B.	benigner Polyp	Atrophie und Hyperplasie
Entzündung			++
Atrophie			++
			Hyperplasie)
Becherzellen	++		

Tier Nr.	30/R (B)	31/O (B)	31/R (B)
1. DMH-Op (Tage)	152	152	152
Op-Tod (Tage)	131	100	181
Gesamt (Tage)	283	252	333
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	g.V.	o.B.	o.B.
Entzündung	+		
Atrophie	+ (Hyperplasie)		
Becherzellen	+		(+)
Sektionspräparate			
Organ		Duodenum	Duodenum
Makroskopischer Befund		erbsgroßer breitbasiger Tu 5cm distal des Pylorus	linsengroßer breitbasiger Tu (o.D.-Stelle)
Histologiebefund der Sektionspräparate		benigner Polyp	entdiff. Adenokarzinom
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	o.B.	o.B.
Histologiebefund	o.B.	o.B.	Dysplasie I-II über Peyer' Plaque
Entzündung	+	+	(+)
Atrophie			
Becherzellen	++	+	++

Tier Nr.	32/O (A)	32/R (A)	33/O (A)
1. DMH-Op (Tage)	153	153	138
Op-Tod (Tage)	92	183	139
Gesamt (Tage)	245	336	277
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	Dysplasie I über Peyer' Plaque, s.s.V.	o.B.	körniger Mukus
Entzündung		(+)	(+)
Atrophie			(+)
Becherzellen			
Sektionspräparate			
Organ	Jejunum		Jejunum
Makroskopischer Befund	bohnengroßer Tu		haselnußgroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	Siegelring-zellkarzinom		Siegelringzell-karzinom
Entzündung			+
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	fraglicher Tu direkt auf der Anastomose	o.B. aber knotige Verwachsungen extramural
Histologiebefund	extramural ganz entdiff. Adenokarzinom	Fremdkörper-granulom; Atrophie und Hyperplasie	Anastomosenmu-kosa intakt; extramural Sie-gelringzellkar-zinom
Entzündung	+	+	+
Atrophie		+ (Hyperplasie)	
Becherzellen	+	++	+

Tier Nr.	33/R (A)	34/O (A)
1. DMH-Op (Tage)	140	153
Op-Tod (Tage)	196	120
Gesamt (Tage)	336	273
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	g.V.
Entzündung	(+)	+
Atrophie		+
		(Hyperplasie)
Becherzellen		↑
Sektionspräparate Organ		
Makroskopischer Befund		
Histologiebefund der Sektionspräparate		
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		

Anastomose	Anastomose	Anastomose	1cm prox.der A.
Makroskopischer Befund	direkt auf der Anastomose linsengroßer Tu	o.B.	stecknadelkopfgroßer Tu
Histologiebefund	noch benigner Polyp	o.B.	Dysplasie II über Peyer' Plaque
Entzündung	+	+	+
Atrophie	+	+	
		(Hyperplasie)	
Becherzellen	↑↑	+	+

Tier Nr.	35/O (B)	35/R (B)
1. DMH-Op (Tage)	154	154
Op-Tod (Tage)	181	181
Gesamt (Tage)	335	335
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	o.B.
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen	+	+
Sektionspräparate		
Organ		Colon ascend.
Makroskopischer Befund		erbsgroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate		entdiff. Adenokarzinom
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	o.B.
Histologiebefund	Dysplasie II über Peyer' Plaque	o.B.
Entzündung		(+)
Atrophie		
Becherzellen	++	+

Tier Nr.	36/O (B)
1. DMH-Op (Tage)	154
Op-Tod (Tage)	178
Gesamt (Tage)	334
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.
Entzündung	(+)
Atrophie	
Becherzellen	(+)

Sektionspräparate Organ	Jejunum	Colon transver.
Makroskopischer Befund	gering erhabener, linsengroßer Tu	8cm prox. der Anastomose erbsgroßer prominenter Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	Polyp mit Dysplasie II	entdiff. Adenokarzinom
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		

Anastomose	Anastomose	4cm prox.der A.	5cm prox.der A.
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu	linsengroßer Tu	erbsgroßer Tu
Histologiebefund	Polyp mit Adenokarzinom	entdiff. Adenokarzinom	entdiff. Adenokarzinom
Entzündung			++
Atrophie			++
Becherzellen			

Tier Nr.	36/R (B)	37/O (B)	37/R (B)
1. DMH-Op (Tage)	154	155	155
Op-Tod (Tage)	134	175	178
Gesamt (Tage)	288	330	333
Natürlicher Tod -		-	
Eingeschläfert +	+		+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	Mukus stark körnig	g.V.
Entzündung	(+)	+	+
Atrophie		+	(+)
Becherzellen	(+)	+	(+)
Sektionspräparate			
Organ	Duodenum	Colon descend.	
Makroskopischer Befund	2 bohnengroße Tu's an o.D.-Stelle	erbsgroßer Tu im Mesocolon; keine intraluminäre Infiltration erkennbar	
Histologiebefund der Sektionspräparate	2 große, noch benigne Polypen mit Dysplasie III	entdiff. verschleimendes Adenokarzinom (von außen?)	
Entzündung	+	+	
Atrophie	+++	+++	
Becherzellen		+	
Anastomose	Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu direkt auf der Anastomose	o.B.	o.B.
Histologiebefund	hochdiff. Adenokarzinom (T_2N_0)	o.B.	Dysplasie I über Peyer' Plaque
Entzündung	++		
Atrophie			
Becherzellen	+		++

Tier Nr.	38/O (B)	38/R (B)
1. DMH-Op (Tage)	155	155
Op-Tod (Tage)	90	175
Gesamt (Tage)	245	330
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	+
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	o.B.
Entzündung	(+)	
Atrophie		
Becherzellen		
Sektionspräparate		
Organ		Jejunum
Makroskopischer Befund		intraluminär gelegener leicht prominenter, linsengroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate		Hyperplasie + Atrophie
Entzündung		
Atrophie		++
Becherzellen		+++

Anastomose	Anastomose	Anastomose	1cm prox.der A.
Makroskopischer Befund	Verstrichenes Schleimhautfaltenrelief	direkt auf Anastomose stecknadelkopfgroßer Tu	0,5cm Ø großer, leicht prominenter Bezirk intraluminär
Histologiebefund	entdiff. Adenokarzinom	kleines Adenokarzinom zentral in einem Polypen	Hyperplasie, sonst o.B.
Entzündung	++		
Atrophie	+++		
Becherzellen	+		

Tier Nr.	39/O (A)	39/R (A)
1. DMH-Op (Tage)	140	138
Op-Tod (Tage)	133	193
Gesamt (Tage)	273	331
Natürlicher Tod -		-
Eingeschläfert +	+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	Mukus stark körnig	o.B.
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen	(+)	
Sektionspräparate		
Organ	Jejunum	Ohr li.
Makroskopischer Befund	bohnengroßer Tu	von Fell bedeckter, erbsgroßer Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	von Mukosa ausgehendes entdiff. Adenokarzinom (T_3)	verhornendes Plattenepithelkarzinom
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	Anastomose
Makroskopischer Befund	o.B.	o.B.
Histologiebefund	Lymphmetastasen eines entdiff. Adenokarzinoms	komplette Atrophie, sonst o.B.
Entzündung		
Atrophie		+++
Becherzellen	+	+

Tier Nr.	40/O (A)	
1. DMH-Op (Tage)	138	
Op-Tod (Tage)	114	
Gesamt (Tage)	252	
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+	
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.	
Entzündung	(+)	
Atrophie	(+)	
Becherzellen	(+)	
Sektionspräparate		
Organ	Duodenum	Ileum
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu (o.D.-Stelle)	ca. 20cm prox. des Caecums Involvulus durch erbsgroßen Tu
Histologiebefund der Sektionspräparate	von Mukosa ausgehendes entdiff. verschleimendes Adenokarzinom mit Leberinfiltration	von Mukosa ausgehendes entdiff. Adenokarzinom
Entzündung		
Atrophie		
Becherzellen		
Anastomose	Anastomose	
Makroskopischer Befund	o.B.	
Histologiebefund	o.B.	
Entzündung	+	
Atrophie		
Becherzellen		

Tier Nr.	40/R (A)		
1. DMH-Op (Tage)	140		
Op-Tod (Tage)	133		
Gesamt (Tage)	273		
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	Mukus stark körnig		
Entzündung	(+)		
Atrophie			
Becherzellen	+		
Sektionspräparate			
Organ	Colon descend.		
Makroskopischer Befund	6cm prox. der Anastomose bohnengroßer Tu mit blumenkohlartiger Oberfläche		
Histologiebefund der Sektionspräparate	Polyp mit zentralem Adenokarzinom		
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	2cm prox.der A.	5cm prox. der A.
Makroskopischer Befund	erbsgroßer Tu mit blumenkohlartiger Oberfläche direkt auf der Anast.	erbsgroßer Tu	erbsgroßer Tu
Histologiebefund	Polyp mit Dysplasie III	Polyp mit Dysplasie III	Polyp mit Dysplasie III
Entzündung	+		
Atrophie	+ (Hyperplasie)		
Becherzellen	+		

Tier Nr.	41/O (B)		
1. DMH-Op (Tage)	139		
Op-Tod (Tage)	136		
Gesamt (Tage)	275		
Natürlicher Tod - Eingeschläfert +	+		
Histologiebefund des Sigmateilresektates	o.B.		
Entzündung	(+)		
Atrophie			
Becherzellen			
Sektionspräparate			
Organ	Duodenum		
Makroskopischer Befund	bohnengroßer Tu (o.D.-Stelle)		
Histologiebefund der Sektionspräparate	hochdiff. Adenokarzinom		
Entzündung	+		
Atrophie			
Becherzellen			
Anastomose	Anastomose	1cm prox.der A.	
Makroskopischer Befund	o.B.	erbsgroßer Tu	
Histologiebefund	o.B.	Polyp mit beginnendem Adenokarzinom	
Entzündung			
Atrophie			
Becherzellen			

4. Diskussion

4.1. Die orthograde Darmspülung (o.D.)

Mit Einführung der orthograden Darmspülung (o.D.) in die routinemäßige Vorbereitung zur Dickdarmchirurgie oder zu endoskopischen Dickdarmuntersuchungen und der perioperativen Antibiotikaprophylaxe haben sich die Ergebnisse auf diesem Gebiet deutlich verbessert. Die o.D. in der von Hewitt (61) geschilderten Form diente ursprünglich in der Physiologie als Modell zur Erforschung des Natriumionentransportes bei Cholera. Die Auswirkungen der o.D. auf den Wasser- und Elektrolythaushalt des Menschen sind von Kiene (77) und Kujat (80) beschrieben worden. Kontraindiziert ist die orthograde Darmspülung bei großen, stenosierenden Prozessen im Darmlumen. Relative Kontraindikationen bestehen bei kardial eingeschränkten Patienten, ebenso bei eingeschränkter Wasser-und Natriumtoleranz; die große Volumenzufuhr von ca. 10 l Spülflüssigkeit (bei Verwendung von NaCl 0,9%) verursacht bei bestehender Herz- und Niereninsuffizienz durch enterale Resorption eine potentielle Gefährdung des Patienten.
Neben der physiologischen Kochsalzlösung kommen als Spülflüssigkeit auch Ringer-Lactat-, Mannitol- oder hyperosmolare Glukoselösungen zur Anwendung. Welche der eben aufgeführten Spüllösungen die geringsten Nebenwirkungen hat, ist Gegenstand der aktuellen Diskussion. So berichtete Minervini (93) über positive Erfahrungen mit Mannitol; Gilmore (44) dagegen kam zu dem Ergebnis, daß die physiologische Kochsalzlösung risikoärmer als eine Mannitollösung sei. Da mit physiologischer Kochsalzlösung als Spülflüssigkeit in der praeoperativen Darmvorbereitung an der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen befriedigende Resultate vorlagen, wurde in der vorliegenden Studie der Rattendarm mit NaCl 0,9% gespült.

Mittlerweile existieren zahlreiche Veröffentlichungen, die über die erfolgreiche Anwendung der o.D. berichten (12, 22, 27, 69, 70, 71, 88, 93, 102, 105, 126, 130, 131, 141, 142). Die orthograde Darmspülung wird, den Autoren zufolge, den herkömmlichen Reinigungsverfahren (Einläufe, Elementardiät, Abführmittel) als überlegen beschrieben. Goligher (in Trede 147) sprach sich gegen die o.D. aus, da seine Patienten über einen "Wasserbauch" klagten. Weitere Nachteile bestehen im Legen der Gastro-Duodenal-Sonde und dem mehrstündigen Verweilen auf der Toilette. Ferner kritisieren die betroffenen Patienten diese Methode wegen des Erbrechens, das dann auftritt, wenn die Spülflüssigkeit zu schnell einläuft.

In vorliegender Untersuchung wurde versucht, der Durchführung der o.D. am Menschen ein geeignetes Verfahren am Tier nachzuempfinden. Das Legen einer Duodenalsonde im Blindverfahren scheiterte bei der Ratte auch in Äthernarkose. Stattdessen konnte intraoperativ durch Punktion des Duodenums die o.D. (normalerweise mit 140 ml Spülflüssigkeit) mit gutem Erfolg durchgeführt werden, wobei die optische Kontrolle in Bezug auf die Reinigung des Darmes gleichzeitig gewährleistet war. Wahrscheinlich wäre die o.D. bei oraler Durchführung ohne Laparatomie weniger befriedigend gewesen, da das Caecum des Rattendarmes der Größe wegen nur unvollständig hätte gesäubert werden können.

Bereits vor der klinischen Einführung der orthograden Darmspülung war die perioperative antibiotische Prophylaxe ein gebräuchliches Verfahren (1, 7, 13, 33, 46, 57, 58, 91, 97, 98, 126, 136, 148). Die Mehrzahl der Autoren bevorzugen die o.D. mit einem gleichzeitigen Antibiotikazusatz und/oder einer systemischen Antibiotikagabe (2, 25, 69, 74, 75, 102, 111, 131, 141, 142). Als wesentlicher Grund dafür wird die

geringere Wundheilungskomplikationsrate angegeben, weil postoperative Entzündungen in weit geringerem Maße anzutreffen sind. Zahlreiche Untersuchungen mit dem Ziel, das beste Antibiotikum oder die beste Antibiotikakombination zu finden, liegen vor (4, 21, 73, 81, 106, 146). Gegner des Antibiotikazusatzes (103, 123) verweisen zum Teil auf das befriedigende Ergebnis der rein mechanischen Reinigung; daneben sollen Antibiotika regenerative Wundheilungsprozesse und immunologische Abwehrmechanismen negativ beeinflussen (55).
Die Zurückhaltung in der Antibiotikaanwendung basiert auf den schlechten Erfahrungen der vergangenen Jahre; eine unkritische lokale oder systemische Gabe der Antibiotika führte zu erheblichen Komplikationen durch Selektion pathogener Keime und deren ungestörtes Wachstum (1, 15, 39, 41, 42, 54, 55, 107). Die Problematik läßt sich auf die grundsätzliche Frage reduzieren: Ist es sinnvoll, in der praeoperativen Darmvorbereitung bereits antibiotisch zu behandeln? Da in der vorliegenden Arbeit die Operationen nicht unter sterilen Kautelen durchgeführt wurden, kann infolge dieser Abweichung vom Prinzip der Antisepsis in der humanen Colonchirurgie eine Antwort nicht gegeben werden.

Für diese Studie wurde die Kombination Neomycin und Bacitracin auf Grund guter Erfahrungen in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen gewählt. Bei der orthograden Spülung mit Zugabe von Neomycinsulfat und Bacitracin als 0,1% Lösung hat die eigene Untersuchung im postoperativen Verlauf eine rasche Wiederherstellung der physiologischen Flora nachgewiesen; intraoperativ war es zu einer gegenüber der Kontrollgruppe B deutlichen Verminderung der Aerobier gekommen (Abb. 11). Eine Überwucherung mit pathologischer Dickdarmflora war weder intra- noch postoperativ nachweisbar. Daher ist schon unter diesem Gesichtspunkt der kurzdauernden, perioperativen antibiotischen Prophylaxe der

Vorzug zu geben, eine lange perorale oder systemische Therapie prae- und postoperativ wegen der Gefahr der Ausbildung resistenter Stämme abzulehnen. Als resistent konnten Anaerobier (vor allen Dingen Bacteroides; in der vorliegenden Arbeit ebenfalls Bacteroides (Abb. 12)) nachgewiesen werden (17, 98, 158).
Das Ziel der bakteriologischen Untersuchungen lag im qualitativen Nachweis der am häufigsten im Rattendarm anzutreffenden Mikroorganismen unter Neomycin- und Bacitracingabe. Es kann auch ohne quantitativen Nachweis angenommen werden, daß allein durch die mechanische Reinigung des Darmes die Zahl der Gattung Bacteroides reduziert gewesen sein muß; qualitativ ließen sich diese Anaerobier stets finden. Den erzielten Ergebnissen (Abb. 11, 12) kommt zwar keine große statistische Bedeutung zu, da nur bei 10 Tieren ein qualitativer Nachweis erfolgte. Auffallend war jedoch das Vorkommen der Gattung Bacteroides in beiden Gruppen A und B.

4.2. Die Kanzerogenese des Colons

Ein Überblick über angeschuldigte Faktoren in der Ätiologie des colorektalen Karzinoms ist dem Beitrag von Winkler (160) zu entnehmen. In der Diskussion über die Entstehung von Colonkarzinomen haben epidemiologische Untersuchungen Hinweise auf einen Zusammenhang mit der Ernährung und die daraus resultierende bakterielle Mikroflora gegeben (3, 10, 28, 36, 50, 66, 72, 86, 94, 162). So soll eine ballastarme, aber eiweiß- und fettreiche Ernährung durch das längere Verweilen im Darm, besonders im Sigma (gleichzeitig auch häufigster Sitz von Colonkarzinomen), bei der Karzinomentstehung eine Rolle spielen. Tierexperimentelle Studien erhärteten diesen Verdacht (11, 40, 99, 111, 113, 114, 115). Cruse (23) konnte diese Vermutung nicht bestätigen.

Außerdem zeigte sich ein verkürztes Colon der Ratte ebenso empfindlich auf die experimentelle DMH-Kanzerogenese wie das normal lange Colon (156)

Jede Art der Ernährung beeinflußt die Zusammensetzung der enteralen Mikroflora. Unter dem Einfluß einseitiger Kostformen bilden sich bestimmte Darmflorazusammensetzungen aus (52, 53). Ein hoher Anteil saurer Steroide in den Faezes bietet vielleicht der Gattung Bacteroides ein günstiges Milieu (62). Strikt anaerobe Bakterien benötigen langkettige Fettsäuren zum Wachstum (95). In einem Populationsvergleich wurden bei gesunden Engländern ein signifikant höherer Gehalt, u.a. an Bacteroides, in den Faezes gefunden, verglichen mit gesunden Ugandern (3). In Ländern mit hoher Colonkarzinomhäufigkeit wie Großbritannien oder USA waren in den Faezes mehr Bacteroides (obligate Anaerobier) und weniger Aerobier anzutreffen, verglichen mit Ländern geringerer Colonkarzinomhäufigkeit (66). Goldberg (45) konnte keinen signifikanten Unterschied in der normalen Mikroflora bei Vegetariern und Nichtvegetariern feststellen.

Die Hypothese, daß der Ingesta synkarzinogene Potenz zukommt, gelangt dann zur Anwendung, wenn bei Veränderung der physiologischen Darmflora durch eine abweichende Ernährung sich die Gefahr der Colonkanzerogenese erhöht. So traten nach Untersuchungen von Reddy (119, 120, 121) bei keimfreien Ratten nur in 20% Colontumoren, dagegen bei konventionellen Ratten in 93% Colontumoren auf. Verschiedene Autoren nehmen an, daß ganz bestimmte Bakterien, darunter auch die Gattung Bacteroides (76), in der Lage sind, beta-glukuronierte Verbindungen hydrolytisch aufzuspalten und dadurch die ursprünglich in der Leber durch Bindung an Glukuronsäure primär entgifteten Substrate in Form von Kanzerogenen im Darmlumen erneut freizusetzen. Bei weiblichen Patienten, die sich in ihrer Vorgeschichte

einer Cholezystektomie unterziehen mußten, besteht ein erhöhtes Risiko, an einem colorektalem Karzinom zu erkranken (135, 154, 160). Daher sind neben der Ernährung in den letzten Jahren zunehmend die Gallensäuren bzw. deren Metabolite in den Vordergrund des Interesses bei der Erforschung der Ursachen des Colonkarzinoms gerückt (112, 116, 122, 137, 154, 155). Ob Mikroorganismen, i.e.S. Anaerobier, des Darmes fähig sind, aus Gallensäuren kanzerogene Substrate zu metabolisieren, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Hinweise, deren Bestätigung aber noch erforderlich ist, liegen vor (50 (Seite 5), 63, 64, 65, 66). So führte eine orale Chenodesoxycholsäuregabe bei Ratten zu einer größeren Anzahl DMH-induzierter Colonkarzinome (128). Die Resektion des distalen Drittels des Dünndarms hatte eine Hyperplasie der Dickdarmmukosa zur Folge. Diese Hyperplasie scheint das Auftreten und die Verteilung der durch 1,2-Dimethylhydrazin induzierten Colonkarzinome zu begünstigen (101). Es dürfte jedoch große Schwierigkeiten bereiten, in vivo an Labortieren gewonnene Ergebnisse, die in der Regel mit einer Bakterienspezies erzielt worden sind, auf den menschlichen oder tierischen Darm zu übertragen. Können die in vivo aufgezeigten Schritte der Metabolisierung im ökologischen Gleichgewicht der Darmflora überhaupt stattfinden? Spielt die Lokalisation der Mikroorganismen nicht nur innerhalb der einzelnen Darmabschnitte, sondern auch eine Mukosa-assoziierte oder intraluminale Lage eine Rolle? Inwiefern beeinflussen Mikroorganismen die Morphologie der Darmmukosa (48)?

Aus der Humanmedizin ist bekannt, daß chronische Zustände wie die Colitis ulcerosa oder die atrophische Gastritis als fakultative Praekanzerosen aufzufassen sind. Beim heutigen Stand der Ursachenforschung des Colonkarzinoms ist man weitestgehends auf Vermutungen angewiesen. So ist es nicht

geklärt, ob ein Colonkarzinom eine Verletzung der Mukosa als Voraussetzung haben muß. Es gilt aber als gesichert, daß bei einer Traumatisierung des Colons die Entartungsrate ansteigt. So konnte Poharisski (109) zeigen, daß bei einer chronisch-entzündlichen Umgebung des Darmtraktes mit gehäuftem Auftreten von Tumoren zu rechnen ist. Wittig (161) stellte an, in der Mitte des aufsteigenden Colons angelegten, doppelläufigen Anus praeter und anschließender subkutaner DMH-Gabe eine signifikante Häufung von Karzinomen und Praekanzerosen am Anus praeter fest. Dagegen fand sich bei Tieren mit gleichem Anus praeter, aber ohne DMH-Gabe, kein Karzinom, jedoch Veränderungen im Sinne von polypösen Hyperplasien. Terpstra (144) lieferte weitere Hinweise auf einen, die Kanzerogenese fördernden, Einfluß einer gesteigerten Zellproliferation.
Druckrey (31) gelang es 1967 erstmalig, durch symmetrisches 1,2-Dimethylhydrazin selektiv Colontumoren bei Ratten zu erzeugen. Neben den Resultaten der eigenen Untersuchung widersprachen andere Arbeiten der Selektivität des DMH auf den Dickdarm (89, 129, 134, 143, 157). Trotz dieser Einschränkung ist diese Art der Colonkarzinomauslösung heute allgemein anerkannt, da die Induktion eines Colonkarzinoms mit 1,2-DMH bei der Ratte zu einem dem Menschen am ehesten vergleichbaren Tumorbild führt (6, 67, 89, 90, 96, 100, 140, 157). Es ist sehr unwahrscheinlich, daß DMH aus Methylaminen bei Anwesenheit von Nitraten im menschlichen Darm synthetisiert wird (62). Allerdings werden durch DMH nicht nur Adenokarzinome des Colons, sondern auch Plattenepithelkarzinome des Gehörganges (Abb. 13,20), Adenosarkome der Niere und hepatozelluläre Karzinome ausgelöst (134), was zum Teil auch in den eigenen Ergebnissen (Abb. 5, 6; Tab. 3,4,5; s.a. 3.6. Einzelergebnisse) dokumentiert werden konnte. Nachteilig ist ferner die Entwicklung eines diffusen Befalls des Colonrahmens (Tab. 5,6; Abb. 14,15), der für einen definierten operativen

Eingriff mit tumorfreien Resektionsrändern ein enges, oft nicht zu überwindendes Hindernis darstellt. Da bei dem beschriebenen Versuchsmodell sich zum Zeitpunkt der Operation im gesamten Darm noch kein makroskopisch sichtbares Karzinom (einzige Ausnahme Tier 13/R (B)) entwickelt hatte, ist es unwahrscheinlich, daß atypische Zellen oder sogar Karzinomzellen in großer Menge existierten. Daraus läßt sich der Schluß ziehen, daß eine Implantation freier, maligner Zellen in der Anastomosenlinie als Ursache der Anastosmosenmalignome (Gruppe A 20/36 = 55,6%; Gruppe B 21/39 = 53,8%; Abb. 2) nahezu ausscheidet.

Über die Metabolisierung des DMH herrscht heute weitgehend Einigkeit (9, 82, 152). Symmetrisches 1,2-Dimethylhydrazin wird wahrscheinlich in der Leber und möglicherweise in anderen Organen zuerst zu Azomethan oxidiert. Eine weitere Oxidation baut Azomethan zu Azoxymethan um, das dann als N-hydroxyliertes Methylazoxymethanol (MAM) das Endprodukt in der Leber darstellt. Nach beta-Glukuronierung gelangt das MAM in den Darm via Galle, wo Bakterien auf Grund ihrer beta-Glukuronidase-Aktivität in der Lage sind, dieses Kanzerogen durch Hydrolyse wieder freizusetzen. Es ist auch denkbar, daß das MAM auf direktem Weg via Blutzirkulation zu seinen Erfolgsorganen gelangt (164). MAM ist relativ instabil bei Körpertemperatur und zerfällt spontan u.a. zu alkylierendem Methyldiazonium, aus dem wiederum spontan ein Carbonium-Ion entsteht. Diese freie Methylgruppe kann nun mit DNS, RNS oder Proteinen eine Verbindung eingehen und dadurch eine Änderung der genetischen Information auslösen (9, 30, 37, 38, 68, 82, 110, 152). Für das von Laqueur (84) erwähnte Cycasin wird eine entsprechende Metabolisierung über das Methylazoxymethanol bei Ratten angenommen.

Wegen der oben beschriebenen Freisetzung des MAM aus seiner beta-Glukuronierung ist die bakterielle Mikroflora in den

Vordergrund des Interesses gerückt (83). Mikroorganismen mit hoher beta-Glukuronidase-Aktivität, z.B. Bacteroides, würden die primäre Entgiftungsfunktion der Leber wieder aufheben. Das MAM könnte dadurch im Darm selbst seine kanzerogene Wirkung über das Methyldiazonium-Ion entfalten. Eine Verstärkung der Freisetzung des MAM würde durch Selektion resistenter Bakterien mit beta-Glukuronidase-Aktivität infolge Anwendung von Antibiotika eintreten. Das Wachstum des epithelialen Brown-Pearce-Tumors in der Bauchhöhle wurde bei gleichzeitiger Injektion einer Bakteriensuspension (u.a. Bacteroides) weder gehemmt noch gefördert (151). Eine andere Möglichkeit besteht in einer Ernährung, die auf Grund ihrer Zusammensetzung die intestinale beta-Glukuronidase-Aktivität erhöht (62, 117, 118).

Diese hypothetischen Überlegungen sind nicht unumstritten. So wurde eine verminderte Malignomrate in ausgeschalteten Darmabschnitten gefunden. Als Gegenargument läßt sich anführen, daß die Metabolite des DMH via Darm das ausgeschaltete Darmstück gar nicht erreichen konnten. Hierdurch entsteht zwangsläufig die Frage, ob die Metabolite des DMH über den Blutkreislauf in die von der normalen Stuhlpassage ausgeschlossenen Darmabschnitte gelangt sind, denn schließlich sind auch dort Neoplasien aufgetreten (127, 159, 161). Eine Beurteilung dieser Problematik ist hier nicht möglich und war auch nicht Gegenstand der vorliegenden Studie. Man sollte aber die potentiell kanzerogene Wirkung der Ingesta in seine Überlegungen miteinschließen.

Wenn vor allem Anaerobier für die Freisetzung kanzerogener Metabolite des DMH aus ihrer Konjugation verantwortlich gemacht werden und gleichzeitig ein "locus minoris resistentiae" in Form der Anastomose vorliegt, könnte man ein gehäuftes Auftreten von Tumorrezidiven an der Anastomose erwarten. Da die Gabe des DMH bei allen Tieren im

eigenen Experiment vor der Sigmaresektion beendet worden war, kann die Frage hier nicht beantwortet werden. Die DMH-Applikation wurde bei den Versuchstieren frühestens eine Woche, spätestens vier Wochen vor dem jeweiligen Operationstag abgesetzt (Zeit zwischen 1. DMH-Injektion und 1. Operationstag 133 Tage, Zeit zwischen 1. DMH-Injektion und letztem Operationstag 155 Tage). Nun ist es denkbar, daß noch in ausreichender Menge Metabolite des DMH im Körper der Ratten vorhanden waren (85). Eine Bestimmung des Methylazoxymethanols in der Gallenflüssigkeit oder im Serum wurde aber nicht durchgeführt.

Das Ziel der eigenen bakteriologischen Untersuchungen (Abb. 11, 12) bestand darin, in welchem Maße die Kombination Neomycin und Bacitracin zu einer qualitativen Veränderung der Mikroflora im Rattendarm führt und ob ein Zusammenhang zwischen der Darmmikroflora und der Darmkarzinogenese besteht.

In der eigenen Studie wurde mittels einer besonders fettreichen Ernährung (20% Schweineschmalz) versucht, die Tumorausbeute zu erhöhen. Ob der erreichte Befall von 92% der 75 Tiere (nach Ausschluß der perioperativ verstorbenen 6 Tiere) auch ohne diese spezielle Diät zu erreichen gewesen wäre, muß hier offen bleiben. Welche Bedeutung der Ernährung bei der Colonkarzinogenese zukommt, läßt sich heute noch nicht befriedigend beurteilen (133). Schmähl (132) stuft andere modifizierende Einflüsse, wie z.B. Streß (8), als unbedeutend ein.

Aus Tierversuchen gewonnene Erkenntnisse lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen. Das Gesagte gilt auch für die Erforschung der Ursachen des Dickdarmkarzinoms. So könnte die Genetik eine Rolle spielen, sind doch Malignome des Verdauungstraktes bei Nagetieren eine

ausgesprochene Seltenheit. Außerdem zeigten sich Mäusestämme ganz unterschiedlich empfindlich auf DMH (78, 79). Weitere Vorsicht ist bei einem Vergleich der menschlichen Darmflora mit der Darmflora herkömmlicher Labortiere geboten. Bacteroides sind wesentlich häufiger in Labortieren als beim Menschen anzutreffen (145). Wenn man das ausgezeichnete Immunsystem der Ratte berücksichtigt, muß die Zurückhaltung bei der Interpretation der im Tierversuch gewonnenen Ergebnisse größer werden. In der hier vorgelegten Untersuchung ist keine Ratte nachweisbar an septischen Komplikationen in der perioperativen Phase verstorben (Tab. 1). Ein solches Ergebnis dürfte in der Dickdarmchirurgie des Menschen extrem unwahrscheinlich sein, da die Sigmateilresektionen an den Versuchstieren nicht unter sterilen Kautelen durchgeführt wurden.

4.3. Antibiotika und das Anastomosenkarzinom

Pichlmaier (105) und andere betonten, daß es noch nicht geklärt ist, ob zwischen Antibiotika und der Rezidivneigung eines Malignoms ein Zusammenhang besteht. "Zu den unbeantworteten Fragen gehört auch, inwieweit eine Antibiotikaprophylaxe die lokale Rezidivneigung durch Begünstigung der Tumorzellimplantation (Minderung der bakteriellen Aggression) fördert, wofür auch tierexperimentelle Hinweise vorliegen" (Winkler 160).
Antibiotika können die Immunitätslage des Körpers durch Hemmung immunologischer Abwehrmechanismen beeinflussen und regenerative Wundheilungsprozesse werden gestört (55, 123). Eine Blockade des RES durch Antibiotika wurde von Gierhake (43) verneint. Dieser Aussage hielt Eckert (zitiert nach Duyzings 35) entgegen, daß das RES von Leber und Milz durch Antibiotika in der Bauchhöhle behindert wird. Besonders bei

malignen Systemerkrankungen kommt es häufig zu einer Verminderung und Schädigung von B- und T-Lymphozyten und damit zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit, eine adäquate humorale oder zelluläre Immunantwort zu produzieren (29). Bei einer gleichzeitigen Beeinträchtigung der Immunantwort durch Antibiotika könnte sich durch diesen synergistischen Effekt ein neoplastischer Prozeß noch ungehemmter weiterentwickeln. Sloan (138) berichtete, daß bei längerer Verabreichung von Metronidazol und gleichzeitiger Tumorinduktion mit DMH eine signifikante Häufung von Tumoren am Rattendarm gesehen wurde, verglichen mit einer Kontrollgruppe ohne Metronidazol.
Die am meisten gefürchtete Komplikation bei Antibiotikazusatz besteht in der Gefahr des Überwucherns resistenter Keime. Durch diese Selektion resistenter Stämme kann eine Veränderung der bakteriellen Mikroflora auftreten. Ob nun resistente Spezies, z.B. Bacteroides, auch für eine Karzinomentstehung verantwortlich gemacht werden können, ist hier weder zu bestätigen noch auszuschließen. Besonders gravierend wäre eine Bestätigung dann, wenn nachgewiesen werden könnte, daß eben diese resistenten Stämme an einer Malignomentstehung im Darm beteiligt sein würden (Dekonjugation glukuronierter Kanzerogene) und somit Antibiotika indirekt für Darmneoplasien mitverantwortlich gemacht werden müßten.
Andererseits könnte eine, sich im Gleichgewicht befindende, Mikroflora des Darmes gerade diese Art der Tumorgenese negativ beeinflussen, da die potentiell an der Kanzerogenese beteiligten Spezies durch die physiologische Mikroflora "in Schach" gehalten würden. Wells (153) äußerte den Verdacht, daß anaerobe Bakterien (u.a. Bacteroides) nicht nur das normale Wachstum der Darmmukosa (48, 51), sondern auch ein pathologisches Wachstum stimulieren können. Wenn der Körper auf die veränderte Antigenstruktur der Zelloberfläche nicht mehr reagiert, kann sich daraus

ein bösartiger Prozeß entwickeln (39). Nicht nur die Zusammensetzung der Mikroflora, sondern auch ihre Lokalisation könnte von entscheidender Bedeutung sein. So registrierte Philipps (104) eine radikale Veränderung in der Verteilung von Mukosa-assoziierten Mikroorganismen nach oraler Magnesiumsulfatgabe.
Manson (87) stellte verschiedene morphologische Kriterien auf, die das Risiko eines Tumorrezidives an der Darmanastomose beschreiben. Keine Berücksichtigung fand dabei allerdings die dieser Arbeit zu Grunde liegende Fragestellung, ob Antibiotika beim Anastomosenkarzinom bzw. -rezidiv eine Bedeutung haben. Rosenberg (125) kam infolge eigener Untersuchungen zu dem Ergebnis, daß als Ursache des Colonanastomosenrezidives in erster Linie eine nicht ausreichende Entfernung des Primärtumors in Frage kommt, aber nicht die Implantation freier Tumorzellen im Anastomosenbereich.

Die orthograde Darmspülung bewirkt in der praeoperativen Vorbereitung zur Karzinomchirurgie des Dickdarms neben einer makroskopischen Säuberung auch eine Verminderung der Keimzahl und der abgeschilferten Tumorzellen zum Zeitpunkt der Operation. Wenn Untersuchungen von einer Zunahme des Anastomosenrezidives bei Zugabe von Antibiotika zur Spülflüssigkeit berichten, so kann in der Wirkung des Antibiotikums selbst die Verantwortung gesucht werden.

1. Die erhebliche Verringerung der physiologischen Dickdarmflora, die bei normaler Quantität das Angehen der Karzinomzellen verhüten soll (Störung der "allgemeinen Abwehrvorgänge"). Inwiefern hier die Tatsache, daß nach Operationen mit aseptischem Verlauf die Konzentrationen von IgG, IgA und IgM geringfügig, bei septischem Verlauf jedoch die Erniedrigung signifikant stärker ausgeprägt ist, von Bedeutung ist, muß offengelassen werden (34).

2. Ein Überwuchern des Dickdarms mit pathologischen Keimen - besonders Anaerobier - in der perioperativen Phase und der möglichen Ausbildung kanzerogener Metabolite.

Der oben vorangestellten Frage, ob Antibiotika die lokale Karzinomentstehung an der Anastomose begünstigen, ist Vink (149) bereits 1954 nachgegangen. Das Ergebnis seiner Experimente war ein deutlich häufigeres Auftreten von Tumoren im Bereich der Anastomose bei den Hasen, die mit Sulphasuxidine und Streptomycin behandelt worden waren. Ein Vergleich mit der hier vorliegenden Studie ist nur eingeschränkt möglich. Vink benutzte eine Zellsuspension eines malignen Epithelialtumors (Brown-Pearce), die er in ein abgeklemmtes Darmstück injizierte. Im Gegensatz zu dieser ausschließlich lokalen Anwendung wurde das 1,2-DMH subkutan injiziert. DMH wird erst in der Leber oder im Darm zu seinen kanzerogenen Metaboliten umgebaut bzw. die DMH-Metabolite im Darm freigesetzt. Außerdem wurde das DMH über 19 Wochen einmal wöchentlich appliziert. Der Zellsuspension vergleichbar ist die mögliche Absiedelung freier, maligner Zellen von durch DMH induzierten Tumoren im Darmtrakt. Trotz der gebotenen Vorsicht bei der Interpretation tierexperimenteller Studien gab Vink einen Hinweis auf einen potentiellen Zusammenhang zwischen Antibiotika und Malignomen.
Andere Autoren bestätigten in modifizierender Form den von Vink geäußerten Verdacht. So berichtete Cohn (17, 18) bei Verwendung des Brown-Pearce-Tumors über einen signifikanten Unterschied des Tumorwachstums an der Anastomose bei den Tieren mit normaler Mikroflora und bei Tieren, deren Darm antibiotisch behandelt oder mit Kochsalzlösung gespült worden war. Dagegen konnte kein signifikanter Unterschied des Tumorwachstums bei antibiotisch behandelten Tieren und den Tieren festgestellt werden, deren Darm mit physiolo-

gischer Kochsalzlösung gespült worden war. Cohn kam zu dem Schluß, daß Antibiotika alleine das Karzinomrisiko nicht erhöhen, aber eine Manipulation (Antibiotika, Spülung) des Darminhaltes die Gefahr eines gesteigerten Krebsrisikos in sich birgt. Eine gewisse Bestätigung der Ergebnisse von Vink fand Herter (59) in einer klinischen Studie. Streptokokken und E.coli konnten bei Mäusen die Implantation und das Wachstum maligner Zellen in Operationswunden senken, verglichen mit nicht infizierten Mäusen (92). Herter (60) widersprach später Vink, da er dessen Resultate nicht reproduzieren konnte. So fand Herter bei einer Reduzierung oder Elimination der normalen Dickdarmflora des Hasen keinen signifikanten Anstieg einer Implantation maligner Zellen im Anastomosenbereich.

Die mechanische Reinigung des Darmes und die gleichzeitige Gabe von Antibiotika haben dermaßen deutlich die gefürchteten Komplikationen bei Darmoperationen vermindert, so daß dieser Effekt der Gefahr der Tumorentstehung übergeordnet werden sollte, zumal es sich dabei mehr um ein vermutetes als bewiesenes Risiko handele (15). Die orthograde Darmspülung war zum Zeitpunkt dieser Äußerung nicht in die Klinik eingeführt gewesen.
Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, daß der Problematik bis Ende der sechziger Jahre nachgegangen wurde, danach rückte das Interesse an dieser potentiellen Gefahr von Antibiotika in den Hintergrund.

Historisch interessant ist die Tatsache, daß im 19. Jahrhundert versucht wurde, Malignompatienten zu helfen, indem man ihnen lebende bakterielle Reinkulturen injizierte. Die dabei erzielten Ergebnisse waren in sich sehr widersprüchlich; ein durchschlagender Erfolg wollte sich nicht einstellen, weshalb man wohl diese Art der Krebstherapie wieder verlassen hat. Neue Hoffnung trat dann zu Beginn der

Antibiotikaära auf. Man vermutete, daß Antibiotika, die gezielt gegen Mikroorganismen wirkten, einen ähnlichen Effekt gegenüber malignen Zellen besitzen würden. Eine Bestätigung dieser Hypothese mißlang (124).

4.4. Die Gefährdung der Anastomose in der Karzinomchirurgie des Dickdarms

Die Anastomose des Darmes kann als "locus minoris resistentiae" betrachtet werden. Es ist bekannt, daß beim Menschen gehäuft Rezidive eines Neoplasmas im Anastomosenbereich auftreten, über deren Ursache jedoch keine einheitliche Meinung existiert. Diskutiert wird eine nicht genügend ausreichende Resektion des Tumors im gesunden Gewebe; andererseits werden Überlegungen von den Anhängern der Implantationstheorie (20, 49) dahingehend angestellt, daß sich freie, maligne Zellen im Bereich der Anastomose inokulieren können. Yu und Cohn (163) bezweifelten, daß eine verletzte Mukosa als Inokulationsort maligner Zellen Voraussetzung für ein Tumorwachstum ist. Eine intraluminale Spülung des Anastomosenbereiches nach Beendigung der Anastomosennaht mit Brown-Pearce-Tumorzellen führte weder an unverletzter Darmmukosa noch an verletzter Colonmukosa (Anastomose) zu Tumorwachstum, dagegen aber gehäuft an der Serosa in Höhe der Anastomose bei intraperitonealer Injektion der Tumorzellsuspension. Bei Resektion des Colons bzw. Anlage eines Anus praeters kam es zu einem vermehrten Auftreten DMH-induzierter Karzinome im Anastomosenbereich bzw. in der Region des Anus praeters (26).

Das Angehen der Karzinomzellen soll im Bereich der Anastomose leichter sein, da sich die Zellen der Colonwand im Proliferationsstadium einer normalen Wundheilung

befinden. Anfang der sechziger Jahre dieses Jahrhunderts wurde mit Hilfe von "cancericiden" Lösungen (z.B. Darkin's Lösung) versucht, Zellen, die sich als freie, maligne Zellen aus ihrem Zellverband gelöst hatten, unschädlich zu machen; so sollte eine mögliche Implantation dieser Tumorzellen verhindert werden (56, 139). Poth (108) berichtete, daß Darkin's Lösung nur bei gleichzeitiger Antisepsis mit Sulfathalidin-Neomycin zu einer befriedigenden Wundheilung an der Colonanastomose führte. Da Poth mit nicht tumortragenden Hunden experimentierte, ist seine Aussage für die eigene Arbeit nur eingeschränkt verwertbar. In einer anderen Publikation (107) warnte Poth vor der möglichen Implantationsgefahr, die vielleicht durch intestinale Antisepsis noch begünstigt wird, und empfahl Darkin's Lösung zur Abtötung der freien Karzinomzellen. Cohn (16, 19) schlug zur Verhütung des Anastomosenrezidives die Verwendung von jodiertem Nahtmaterial vor, in einer weiteren Veröffentlichung (14) die Anwendung der geschlossenen Anastomosentechnik und zusätzliche Spülung des Anastomosenbereiches und der Bauchhöhle mit Dextran niedrigen Molekulargewichtes. Waltzer (150) stellte in seiner tierexperimentellen Studie (VX-2 Karzinom) fest, daß bei Anwendung der offenen Anastomosentechnik Tumoren wesentlich häufiger anzutreffen waren (57%), verglichen mit der Technik der geschlossenen Anastomose (7%).
Über die Wirksamkeit der "cancericiden" Lösungen existiert auch heute kein einheitliches Bild (47). Ebenso ist die Implantationstheorie (5, 20, 49) freier, maligner Zellen umstritten (125, 147). Gegner der zytostatischen Lösungen verweisen auf die wenig befriedigenden klinischen Ergebnisse. Eine über alle Zweifel erhabene Methode (24) zur Vermeidung von Karzinomrezidiven, besonders an der Anastomose, ist bis heute noch nicht gefunden worden, wenn auch die "No-Touch"-Technik nach Turnbull im allgemeinen favorisiert wird (147). Auf Grund der umstrittenen

Ergebnisse mit "cancericiden" Lösungen wurde in der eigenen Arbeit darauf verzichtet, zumal die in der Humanchirurgie üblichen antiseptischen Kautelen nicht berücksichtigt wurden.

Treffen nun eine Traumatisierung des Colons, eine Karzinominduktion mittels symmetrischen 1,2-Dimethylhydrazins und eine durch antibiotische Therapie veränderte Mikroflora zusammen, so könnte eine höhere Rezidivquote an der Anastomose daraus resultieren. Die eigene Untersuchung konnte diesen Verdacht nicht erhärten (Tab. 4, Abb. 4).
Eine gewisse Schwierigkeit besteht in der Einteilung der histologisch nachgewiesenen Veränderungen. Wittig (161) berichtete, daß häufig Karzinome unmittelbar aus einer hyperplastischen Mukosa bei DMH-Induktion hervorgingen. Eine parallel bestehende Atrophie und Hyperplasie der Mukosa (Abb. 17) stellen nach den Arbeiten von Nomura (100) und Wiebecke (157) die erste morphologische Veränderung der Darmmukosa bei DMH-Applikation dar. Wahrscheinlich sind benigne Polypen unmittelbare Vorstufen der malignen Polypen (157). Sowohl Atrophie und Hyperplasie als auch benigne Polypen ohne Dysplasie II oder III (Abb. 19) sind noch keine Praekanzerosen; dennoch sind diese Vorläufer der Malignome (nur bei der DMH-Induktion) in den Sektionspräparaten der eigenen Untersuchung wie Neoplasien bewertet worden, da es nach den Aussagen von Nomura (100) und Wiebecke (157) sinnvoll erschien, diese Veränderungen nicht als benigne Prozesse zu betrachten. Fremdkörpergranulome und Schleimhautzysten wurden als gutartige Reaktionen in die hier vorliegende Arbeit aufgenommen.
Die Klassifikation des colorektalen Karzinoms kann nach Infiltrationstiefe in der Darmwand und der regionalen Lymphknotenmetastasen erfolgen (Dukes 32). Für die eigene Arbeit war jedoch nicht die Ausdehnung, sondern die Existenz eines Karzinoms von entscheidender Bedeutung.

Eine Einteilung der Tumoren in die Tumorstadien T_1-T_4 erschien nicht sinnvoll, da insbesondere eine exakte Bestimmung des Stadiums T_4 durch die in der Regel lediglich makroskopisch durchgeführte Beurteilung der in Frage kommenden Organe wie Niere, Leber und Lunge nicht möglich ist. Außerdem kann bei den in mehreren Tieren angetroffenen Mehrfachtumoren der gleichen Histologie (s. 3.6. Einzelergebnisse) nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob es sich um Metastasen innerhalb des Magendarmtraktes oder um, durch die DMH-Induktion zugleich an mehreren Stellen ausgelöste, neoplastische Prozesse handelt.

Da zum Zeitpunkt der Sigmateilresektionen nur bei einem Tier (13/R) ein makroskopisch auffälliger Befund, der dann später histologisch als entdifferenziertes Adenokarzinom klassifiziert werden konnte, erhoben worden ist (Abb. 8), muß den Angaben von Schauer (129) im Hinblick auf die DMH-Induktionszeit widersprochen werden. Ferner lieferte die wöchentliche Gewichtskontrolle bis zum Zeitpunkt der Operationen keinerlei Hinweis auf einen ausgeprägten malignen Prozeß, da aus der Abnahme des Gewichtes im Sinne einer Tumorkachexie eine entscheidende Aussage über den aktuellen Zustand der Ratten im weiteren postoperativen Verlauf hergeleitet werden konnte (Abb. 1, Tab. 2). Es ist hier nicht möglich, für die abweichende Induktionszeit eine schlüssige Begründung zu geben. Zu denken ist an eine altersabhängige, unterschiedliche Empfindlichkeit der Wistar-Ratten; des weiteren kann die Stabilität der DMH-Injektionslösung durch die Lagerung im Kühlschrank beeinträchtigt worden sein, da das DMH nicht jede Woche frisch als Injektionslösung zubereitet wurde.

Die unterschiedliche Anzahl der o.B.- oder geringfügige Veränderungen aufweisenden Sigmateilresektatsbefunde (Abb. 8) in beiden Gruppen (Gruppe A: o.B.-Befunde 12,

Gruppe B: 22; Gruppe A: geringfügige Veränderungen 20, Gruppe B: 16) muß zufälliger Natur sein, da alle Tiere bis zur Operation gleich behandelt worden sind.
Dieselbe Erklärung gilt auch für die Beurteilung der fehlenden Atrophie in den Sigmateilresektaten (Abb. 9), obwohl bei 28/39 (71,8%) in der Gruppe B gegenüber lediglich 19/36 (52,8%) in der Gruppe A histologisch keine Atrophie nachweisbar war. Der Zusatz eines Antibiotikums zur Spüllösung bei der orthograden Darmspülung kann im hier beschriebenen Modell nicht direkt für das häufigere Auftreten der manifesten Sigmaatrophie (= +) oder fraglichen Atrophie (= (+)) in der Gruppe A verantwortlich gemacht werden, da eine Atrophie sich nicht innerhalb einer fünfzehnminütigen Kontaminationszeit mit einem Antibiotikum ausbilden dürfte.

Da bei 80/81 Tieren zum Operationszeitpunkt der Darm makroskopisch und mikroskopisch unauffällig war, obwohl DMH über 19 Wochen bereits gegeben worden war, kann die Existenz atypischer oder maligner Zellen in großer Anzahl verneint werden oder zumindest als wenig wahrscheinlich gelten; dem wird auch nicht widersprochen durch die Häufigkeit von bösartigen Tumoren bei Versuchsende.
Aus dem histologischen Sigmabefund konnte nicht auf den später zu erwartenden Befund an der Anastomose geschlossen werden (Abb. 8). Zu denken ist an eine, durch die mechanische Manipulation im Sigmabereich bedingte Irritation (temporäres Ödem mit Stenosierung des Darmlumens) bzw. an die resektionsbedingte Traumatisierung der Colonmukosa als auslösende Ursache der in über 50% aufgetretenen Anastomosenmalignome.
Das Nebeneinander von Tumoren so unterschiedlicher Histologie (z.B. Adeno- und Siegelringzellkarzinome; s. 3.6. Einzelergebnisse) bei ein und demselben Tier bestätigt die kanzerogene Potenz des DMH; zugleich werden die Grenzen der

Übertragbarkeit des DMH-Modells auf die menschliche Kanzerogenese des Dickdarms sichtbar. Die gleichzeitige Existenz von Tumoren verschiedener Histologie und Lokalisation ist beim Menschen eine ausgesprochene Rarität.

Die dieser Arbeit zu Grunde liegende Fragestellung, ob der Antibiotikazusatz zur orthograden Darmspülung die Karzinomentstehung an der Dickdarmanastomose begünstigt, kann eindeutig verneint werden. In der Versuchsgruppe A (mit Neomycin und Bacitracin) konnten an der Anastomose 20/36 (55,5%) Vorläufer (benigne Polypen, gleichzeitige Atrophie und Hyperplasie) oder Manifestationen maligner Prozesse (einschließlich extramuraler Metastasen), in der Kontrollgruppe B (ohne Antibiotikum) an der Anastomose 21/39 (53,8%) Vorläufer oder Manifestationen maligner Prozesse registriert werden. Da in beiden Gruppen an der Anastomose bei über 50% der Tiere (41/75) maligne Umbauvorgänge gefunden wurden, unterstreicht dieser Befund die generelle Tumordisposition der Anastomose (Tab. 4). Die durch das 1,2-DMH induzierten weiteren Tumoren des Ohres (Tab. 3), des Dünndarms mit Ausnahme des Duodenums (Abb. 4) und des Colonrahmens (Tab. 5,6) zeigten in ihrer Häufigkeit keine großen Abweichungen zwischen der Versuchsgruppe A und der Kontrollgruppe B.

Eine weitere Traumatisierung des Darmes erfolgte im Bereich des Duodenums durch Punktion ca. 1cm distal des Pylorus, um die orthograde Darmspülung durchführen zu können. An der Punktionsstelle traten in der Versuchsgruppe A 4/36 (11,1%) praemaligne oder maligne Veränderungen auf, in der Kontrollgruppe B 7/39 (17,9%) Veränderungen gleicher Art (statistisch nicht signifikant, Abb. 7). Ein Kontakt mit freien Karzinomzellen als Ursache der Duodenummalignome ist infolge der Lokalisation sehr unwahrscheinlich, zumal im Magen oder noch weiter proximal im Verdauungstrakt

makroskopisch keine auffälligen Befunde registriert wurden. Als in erster Linie möglicherweise verantwortlich müssen hier die Einwirkung des DMH, die Traumatisierung und die Gallensäuren in Betracht gezogen werden, aber nicht das Neomycin und Bacitracin als Zusatz in der orthograden Darmspülung. Eine besondere Gefährdung der Punktionsstelle im Duodenum muß für die Gruppe A bei der Betrachtung der Anzahl der Tumorträger verneint werden. Ob das pylorusnahe Duodenum ohne Punktion zwecks o.D. die gleiche Häufigkeit neoplastischer Prozesse in beiden Gruppen A und B zeigen würde, kann hier nicht beantwortet werden.

Das einzige, statistisch signifikante Ergebnis (χ^2-Vier-Felder-Test, Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0,05$; $\chi^2_0 = 3,84$, $\chi^2 = 4,31$) der eigenen Arbeit ergab sich bei Betrachtung der absoluten Zahlen der Duodenumtumoren unter Berücksichtigung der Anzahl der Tumorträger (Gruppe A: 4 Tiere, Gruppe B: 12 Tiere; Abb. 5,6). Dieses unerwartete Resultat unterstreicht die Gefahr der Traumatisierung und der manuellen Manipulation nach vorausgegangener DMH-Induktion. Im Gegensatz zu den Ergebnissen in der Anastomosenlinie, wo bei beiden Gruppen A und B etwa gleich häufig praemaligne oder maligne Umbauvorgänge gesehen werden konnten, scheint sich im Bereich des Duodenums der Antibiotikazusatz in der Spülflüssigkeit der orthograden Darmspülung protektiv auf die Ausbildung von Tumoren ausgewirkt zu haben. Welchen Einfluß die Gallensäuren, die anders zusammengesetzte Bakterienflora, das Schwanken des pH-Wertes oder die Ernährung auf die Entstehung von Duodenumtumoren bei der Tumorinduktion mit symmetrischem 1,2-Dimethylhydrazin haben, sollte in weiteren Studien untersucht werden, zumal die Punktion des Duodenums methodisch nicht mit der Durchführung der orthograden Darmspülung in der Humanmedizin übereinstimmt.

Bei 92,0% (69/75) des Sektionsgutes ließen sich maligne oder praemaligne Veränderungen nachweisen, davon waren in 54,7% (41/75) die Anastomosen betroffen (Abb. 2). Verschiedene Autoren berichteten von einer besonderen Gefährdung der Anastomose bei Kontakt mit malignen Zellen unter Antibiotikagabe. Die Sigmabefunde der eigenen Arbeit lassen keine sicheren Rückschlüsse auf existierende maligne Zellen (mit einer Ausnahme - Adenokarzinom im Colon transversum) zu; dazu sind die Veränderungen zu gering ausgeprägt. Da die DMH-Applikation über den Zeitpunkt der Operation hinaus nicht fortgesetzt wurde und das Vorhandensein kanzerogener Metabolite zwar möglich, aber unwahrscheinlich ist, scheidet das DMH als alleinige Ursache für die Häufung der Malignome an der Anastomose nahezu aus; es gilt zu berücksichtigen, daß durch die Einwirkung des DMH und anderer Faktoren wie die Traumatisierung, Proliferation, Heilungsvorgänge, mechanische Irritation durch den Darminhalt oder die mechanische Belastung, jedoch nicht durch den Einfluß des verwendeten Antibiotikums, Verhältnisse geschaffen worden sein könnten, die ein Tumorwachstum begünstigten.

Bei 45,3% (34/75) der Anastomosen konnte keine maligne Geschwulst nachgewiesen werden, obwohl 69/75 Tiere Tumorträger waren (Tab. 4, Abb. 2). Reduziert man die Gesamtzahl der Tiere (75) der jetzigen Betrachtung um die Zahl der tumorfreien Tiere (6), bleiben noch 28/69 (40,6%; 12 Tiere der Gruppe A, 16 Tiere der Gruppe B) an der Anastomose malignomfreie Tiere übrig (Abb. 3). Trotz der generellen Gefährdung der Anastomose (59,4%) bei den 41/69 tumortragenden Ratten ist die Ursache nicht eindeutig zu klären, da bei 40,6% der tumortragenden Tiere die Anastomose frei von bösartigen Umbauvorgängen war. Allerdings wiesen die Anastomosen beider Gruppen die absolut höchste Anzahl an histologisch nachweisbaren Malignomen auf (Abb. 3,4). Auch

wenn bei Ratten mehrere Tumoren gesichert werden konnten, ergab sich kein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem Befund an der Anastomose und den Mehrfachtumoren. So ist aus Abb. 10 ersichtlich, daß bei einer unauffälligen Anastomose in der Versuchsgruppe A bei 12 Tieren (33,3%) und in der Kontrollgruppe B bei 16 Tieren (41,0%) ein oder mehrere Tumoren angetroffen wurden; bei praemaligne oder maligne veränderter Anastomose waren in der Gruppe A 12 Tiere (33,3%) und in der Gruppe B 16 Tiere (41,0%), die zusätzlich einen oder mehrere Tumoren aufwiesen. Das häufigere Auftreten von mehreren Tumoren in der Gruppe B gegenüber der Gruppe A bei unauffälliger Anastomose ist zufälliger Natur, da der χ^2-Test nicht signifikant ist.

Die umstrittene Implantationstheorie freier Karzinomzellen könnte hier zur Erklärung für die 41/75 praemalignen oder malignen Anastomosengeschwulste herangezogen werden, aber unabhängig von der gleichzeitigen Antibiotikagabe. Dieser Theorie zufolge müßte die Zahl freier Karzinomzellen durch die orthograde Darmspülung erheblich vermindert sein; es wäre denkbar, daß die Anzahl der freien Karzinomzellen im Darm durch Abschilferung von einem stark proliferierenden Gewebe, wie es ein Neoplasma darstellt, rasch wieder ihre Ausgangsstärke erreicht. Die im Stadium der Heilung befindliche Anastomose würde dann als "locus minoris resistentiae" eine geeignete Okulationsstelle für freie, maligne Zellen sein, zumal eine Traumatisierung der Mukosa dieses Angehen erleichtern soll. Dagegen sprechen die negativen Sigmabefunde, die nur in einem Fall ein Karzinom aufwiesen (13/R). So dürfte es sehr unwahrscheinlich sein, daß sich, ausgehend von den Befunden der nur wenig veränderten Sigmamukosa, atypische Zellen oder sogar Karzinomzellen an einer beliebigen Stelle im Gesamtdarm befanden.
Die Mikroflora des Rattendickdarmes könnte ebenso für das

Anastomosenkarzinom, zumindest zum Teil, verantwortlich gemacht werden, nicht zuletzt auf Grund ihrer Bedeutung in der Metabolisierung der Gallensäuren. Eine Beteiligung der Gattung Bacteroides an der Karzinogenese des Darmes wird durch die vorliegende Studie weder bestätigt noch ausgeschlossen. In beiden Gruppen A und B erwiesen sich Bacteroides als resistent gegenüber Neomycin und Bacitracin (Abb. 12); der prozentuale Unterschied der histologisch gesicherten malignen Veränderungen im Gesamtdarm (Gruppe A: 31/36 = 86,1%, Gruppe B: 33/39 = 84,6%; Abb. 2) und in der Anastomosenlinie (Gruppe A: 20/36 = 55,6%, Gruppe B: 21/39 = 53,8%; Abb. 3) ist minimal. Die von verschiedenen Autoren ausgesprochene Vermutung der direkten protektiven Wirkung einer physiologischen Flora kann im eigenen Experiment nur teilweise widersprochen werden. Es ist zwar, auch mit einer verminderten Anzahl Aerobier (Abb. 11), in der Gruppe A kein wesentlich höherer Anteil tumorbefallener Anastomosen (Abb. 2) zu erzielen gewesen, eine Vergleichsgruppe ohne orthograde Darmspülung fehlt aber. Eine befriedigende Interpretation kann hier nicht gelingen; ein weiteres Nachgehen dieser Frage sollte Gegenstand anderer Untersuchungen sein.

Die unter antibiotischem Schutz durchgeführte orthograde Darmspülung stellte im Tierversuch kein größeres Risiko im Hinblick auf die Karzinomentstehung an der Anastomose dar, verglichen mit der orthograden Darmspülung ohne Antibiotikazusatz. Warum bei über 50% der Versuchstiere an der Anastomose maligne oder praemaligne Veränderungen aufgetreten sind, muß hier offengelassen werden.

Ob nun bei einer über den Operationszeitpunkt hinausgehenden DMH-Applikation eine besondere Gefährdung der Tiere der Versuchsgruppe A resultieren würde, sollte Ziel weiterer Studien sein. Sinnvoll wäre es auch, eine längere post-

operative antibakterielle Abschirmung bei gleichzeitiger DMH-Verabreichung zu untersuchen. Interessant könnte eine Überprüfung des Einflusses von Gallensäuren bei gleichen Versuchsbedingungen sein und welche Rolle dabei eine absichtlich erzeugte pathologische Mikroflora spielt. Zu erwägen ist weiterhin, die Sigmaresektion unter systemischen Antibiotikaschutz durchzuführen, aber auf die orthograde Darmspülung zu verzichten.
Die statistisch signifikante Häufung von Duodenumtumoren in der Kontrollgruppe B sollte in weiteren Untersuchungen überprüft werden mit dem Ziel, ob das anders gestaltete Milieu des Duodenums hierfür ursächlich verantwortlich gemacht werden kann.

Zusammenfassung

81 männlichen Wistar-Ratten wurde über 19 Wochen (133 Tage) einmal wöchentlich das Darmkanzerogen 1,2-Dimethylhydrazin in einer Dosis von 25mg/kg KG subkutan injiziert. In der Zeit von 134. bis 155. Versuchstag erfolgte bei allen Tieren eine Teilresektion des Colon sigmoideums und eine histologische Untersuchung des Resektates. Zuvor wurde der Darm in Form der orthograden Darmspülung durch Punktion des Duodenums mit durchschnittlich 140 ml 0,9% NaCl in der Kontrollgruppe B (41 Tiere) und in der Versuchsgruppe A (40 Tiere) mit Zusatz von Neomycin und Bacitracin zur Spülflüssigkeit als 0,1% Lösung gespült. Abstriche des Darmes an zufällig ausgewählten, insgesamt 10 Tieren beider Gruppen dienten zur Kontrolle der Mikroflora des Rattendickdarmes.
Die Zahl der ausgewerteten Versuchstiere reduzierte sich auf 75 infolge perioperativem Tod von 6 Ratten. Auffällige Tiere wurden in Äthernarkose getötet und seziert. Neben der Sigmaanastomose kamen makroskopisch veränderte Organe zur histologischen Begutachtung. Nach 336 Versuchstagen wurde der Versuch durch Tötung der bis dahin symptomlosen 24 Tiere beendet.

Die bakteriologischen Abstriche ergaben qualitativ eine deutlich reduzierte Anzahl von Aerobiern in den intraoperativen Präparaten der Gruppe A. Postoperativ zeigte sich eine rasche Erholung der aeroben Mikroflora in der Gruppe A ohne pathologische Überwucherung. Die anaerobe, auf Nebacetin® resistente Gattung Bacteroides konnte bei allen ausgewählten Tieren gefunden werden.
Die in der histologischen Untersuchung nachgewiesenen, verschiedener Autoren zufolge bei der DMH-Induktion als direkte praemaligne Veränderungen charakterisierten Befunde wie benigne Polypen, parallel bestehende Atrophie und Hyperplasie und Praekanzerosen, wurden ebenso wie die

angetroffenen Karzinome als neoplastische Prozesse in die Auswertung aufgenommen.
Bei 92,0% (69/75) des Sektionsgutes fanden sich Neoplasien verschiedener Lokalisationen. So war der Gesamtdarm in 86,1% (31/36) in der Versuchsgruppe A und in 84,6% (33/39) in der Kontrollgruppe B befallen, darunter die Anastomosen als häufigste Einzellokalisation bei 55,6% (20/36) in der Gruppe A und bei 53,8% (21/39) in der Gruppe B. Eine besondere Gefährdung der Anastomose durch Neomycin und Bacitracin muß daher verneint werden.
Im Bereich des Duodenums wiesen 4 Tiere der Gruppe A und 12 Tiere der Gruppe B Tumoren auf. Dieses Ergebnis ist im χ^2-Test signifikant; daraus läßt sich eine Abhängigkeit des Tumorwachstums vom fehlenden Antibiotikazusatz in der Gruppe B erkennen.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Aeberhard, P., M. Flückiger, J. Berger, A. Novak: Antibiotische Darmvorbereitung oder perioperative parenterale Abschirmung bei Coloneingriffen? Langenbecks Arch. Chir. 353, 233-240 (1981)

2. Arabi, Y., F. Dimock, D.W. Burdon, J. Alexander-Williams, M.R.B. Keighley: Influence of Bowel Preparation and Antimicrobials on Colonic Microflora. Br.J. Surg. 65, 555-559 (1978)

3. Aries, V., J.S. Crowther, B.S. Drasar, M.J. Hill, R.E.O. Williams: Bacteria and the Aetiology of Cancer of the Large Bowel. Gut 10, 334-335 (1969)

4. Bartlett, J.G., R.E. Condon, S.L. Gorbach, J.S. Clarke, R.L. Nichols, S. Ochi: Veterans Administration Cooperative Study on Bowel Preparation for Elective Colorectal Operations: Impact of Oral Antibiotic Regimen on Colonic Flora, Wound Irrigation Cultures and Bacteriology of Septic Complications. Ann. Surg. 188, 249-254 (1978)

5. Beal, J.M., G.N. Cornell: A Study of the Problem of Recurrence of Carcinoma at the Anastomotic Site Following Resection of the Colon for Carcinoma. Ann. Surg. 143, 1-7 (1956)

6. Boffa, L.C., G. Vidali, V.G. Allfrey: Selective Synthesis and Accumulation of Nuclear Nonhistone Proteins During Carcinogenesis of the Colon Induced by 1,2-Dimethylhydrazine. Cancer 36, 2356-2363 (1975)

7. Bornside, G.H., I. Cohn: Intestinal Antisepsis. Stability of Fecal Flora During Mechanical Cleansing. Gastroenterology 57, 569-573 (1969)

8. Buinauskas, P., G.O. McDonald, W.H. Cole: Role of Operative Stress on the Resistance of the Experimental Animal to Inoculated Cancer Cells. Ann. Surg. 148, 642-648 (1958)

9. Burdette, W.J.: Colorectal Carcinogenesis. Cancer 34, 872-877 (1974)

10. Burkitt, D.P.: Epidemiology of Cancer of the Colon and Rectum. Cancer 28, 3-13 (1971)

11. Chen, W.-F., A.S. Patchefsky, H.S. Goldsmith: Colonic Protection from Dimethylhydrazine by a High Fiber Diet. Surg. Gynec. & Obst. 147, 503-506 (1978)

12. Chung, R.S., N.J. Gurll, E.M. Berglund: A Controlled Clinical Trial of Whole Gut Lavage as a Method of Bowel Preparation for Colonic Operations. Amer. J. Surg. 137, 75-81 (1979)

13. Clarke, J.S., E.R. Condon, J.G. Bartlett, S.L. Gorbach, R.L. Nichols, S. Ochi: Preoperative Oral Antibiotics Reduce Septic Complications of Colon Operations: Results of Prospective, Randomized, Double-blind Clinical Study. Ann. Surg. 186, 251-259 (1977)

14. Cohn, I.: Implantation in Cancer of the Colon. Surg. Gynec. & Obst. 124, 501-508 (1967)

15. Cohn, I.: Intestinal Antisepsis. Surg. Gynec. & Obst. 130, 1006-1014 (1970)

16. Cohn, I.: Cause and Prevention of Recurrence Following Surgery for Colon Cancer. Cancer 28, 183-189 (1971)

17. Cohn, I., M. Atik: The Influence of Antibiotics on the Spread of Tumors of the Colon. Ann. Surg. 155, 917-929 (1960)

18. Cohn, I., M. Atik: Intestinal Antisepsis and the Spread of Tumors of the Colon. Amer. J. Surg. 101, 3-6 (1961)

19. Cohn, I., C.E. Floyd, M. Atik: Control of Tumor Implantation During Operations on the Colon. Ann. Surg. 157, 825-838 (1963)

20. Cole, W.H.: Recurrence in Carcinoma of the Colon and Proximal Rectum Following Resection for Carcinoma. Arch. Surg. 65, 264-270 (1952)

21. Condon, R.E., J.G. Bartlett, R.L. Nichols, W.J. Schulte, S.L. Gorbach, S. Ochi: Pre-Operative Prophylactic Cephalothin Fails to Controll Septic Complications of Colorectal Operations: Results of Controlled Clinical Trial. Amer. J. Surg. 137, 68-74 (1979)

22. Crapp, A.R., S.J. Powis, P. Tillotson, W.T. Cooke, J. Alexander-Williams: Preparation of the Bowel by Whole-Gut Irrigation. Lancet II, 1239-1240 (1975)

23. Cruse, J.P., M.R. Lewin, C.G. Clark: Failure of Bran to Protect Against Experimental Colon Cancer in Rats. Lancet II, 1278-1280 (1978)

24. Deucher, F., F. Nöthiger: Radikalitätsprinzipien in der Tumorchirurgie (Colon- und Rectumcarcinom). Langenbecks Arch. Chir. 347, 71-76 (Kongreßbericht 1978)

25. Dion, Y.M., G.K. Richards, J.J. Prentis, E.John Hinchey: The Influence of Oral versus Parenteral Preoperative Metronidazole on Sepsis Following Colon Surgery. Ann. Surg. 192, 221-226 (1980)

26. Doertenbach, J.G., K. Junghanns, L. v.Gerstenbergk, K. Hettler, S. Ivankovic, A. Siebert: Ätiologische Studie zur Pathogenese experimenteller colorectaler Carcinome der Ratte anhand 3 unterschiedlicher Operationsverfahren und chronischer Gabe von 1,2-Dimethylhydracin. Langenbecks Arch. Chir. Suppl., 333-336 (1980)

27. Downing, R., N.J. Dorricott, M.R.B. Keighley, G.D. Cates, J. Alexander-Williams: Whole Gut Irrigation: a Survey of Patient Opinion. Br. J. Surg. 66, 201-202 (1979)

28. Drasar, B.S., M.J. Hill: Intestinal Bacteria and Cancer. Amer. J. Clin. Nut. 25, 1399-1404 (1972)

29. Drews, J., R.D. Nolan: Zukunftsaussichten bei der Behandlung von Infektionen in der Chirurgie. Langenbecks Arch. Chir. 349, 59-62 (1979)

30. Druckrey, H.: Production of Colonic Carcinomas by 1,2-Dialkylhydrazines and Azoxyalkanes. In: Carcinoma of the Colon and Antecedent Epithelium, W.J. Burdette, Ed., Springfield, Charles C. Thomas, 267-279 (1970)

31. Druckrey, H., R. Preussmann, F. Matzkies, S. Ivankovic: Selektive Erzeugung von Darmkrebs bei Ratten durch 1,2-Dimethylhydrazin. Naturwissenschaften 54, 285-286 (1967)

32. Dukes, C.E.: The Classification of Cancer of the Rectum. In: Classic Articles in Colonic and Rectal Surgery, M.L. Cormann, Ed.. Dis. Col. & Rect. 23, 605-611 (1980)

33. Dunphy, J.E.: Preoperative Preparation of the Colon and other Factors Affecting Anastomotic Healing. Cancer 28, 181-182 (1971)

34. Duswald, K.H., J. Ring, F.W. Schildberg, W. Brendel: Verhalten von IgG, IgA und IgM bei aseptischen und septischen postoperativen Verläufen. Langenbecks Arch. Chir. Suppl., 68-71 (1976)

35. Duyzings, J.W., R.I.C. Wesdorp, H.A.J. Lemmens, J.M. Greep: Ergebnisse einer kombinierten Behandlung von Lavage der Bauchhöhle und lokal verabreichten Antibiotika bei 250 Patienten mit Appendicitis acuta perforata. Chirurg 51, 519-523 (1980)

36. Esser, W., G. Weithofer, R. Bloch: Zur Bedeutung des Fett- und Rohfasergehalts der Nahrung für die Entstehung des Kolonkarzinoms. Z. Gastroenterologie 18, 30-37 (1980)

37. Fiala, E.S.: Investigations into the Metabolism and Mode of Action of the Colon Carcinogen 1,2-Dimethylhydrazine. Cancer 36, 2407-2412 (1975)

38. Fiala, E.S.: Investigations into the Metabolism and Mode of Action of the Colon Carcinogens 1,2-Dimethylhydrazine and Azoxymethane. Cancer 40, 2436-2445 (1977)

39. Fleischer, E.: Immunologische Aspekte der Infektionsprophylaxe. Zbl. Chirurgie 107, 655-663 (1982)

40. Fleiszer, D., J. MacFarlane, D. Murray, R.A. Brown: Protective Effect of Dietary Fiber Against Chemically Induced Bowel Tumors in Rats. Lancet II, 552-553 (1978)

41. Gierhake, F.W.: Antibiotikaanwendung in der septischen Chirurgie. Chirurg 42, 299-301 (1971)

42. Gierhake, F.W.: Antibiotika und ihre Indikationen in der Chirurgie. Chirurg 46, 10-15 (1975)

43. Gierhake, F.W., I. Kis, H.D. Orth, I. Ruscher, G. Szasz: Hemmung oder Stimulation des reticuloendothelialen Systems durch gebräuchliche Pharmaka? Chirurg 44, 363-366 (1973)

44. Gilmore, I.T., W.R. Ellis, G.S. Barret, J.E.H. Pendower, R.A. Parkins: A Comparison of Two Methods of Whole Gut Lavage for Colonscopy. Br. J. Surg. 68, 388-389 (1981)

45. Goldberg, M.J., J.W. Smith, R.L. Nichols: Comparison of the Fecal Microflora of Seventh-Day Adventists with Individuals Consuming a General Diet. Ann. Surg. 186, 97-100 (1977)

46. Goldring, J., W. McNaught, A. Scott, G. Gillespie: Prophylactic Oral Antimicrobial Agents in Elective Colonic Surgery. Lancet II, 997-1000 (1975)

47. Goligher, J.C.: Against Implantation on the Suture Line, Peritoneum, or Wound. In: Surgery of the Anus, Rectum and Colon (4. Edition). Baillière Tindall London (1980)

48. Gorbach, S.L.: Intestinal Microflora. Gastroenterology 60, 1110-1127 (1971)

49. McGrew, E.A., J.F. Laws, W.H. Cole: Free Malignant Cells in Relation to Recurrence of Carcinoma of the Colon. J.A.M.A. 154, 1251-1254 (1954)

50. Grundmann, E. (Ed.): Colon Cancer. Gustav Fischer Verlag Stuttgart/New York (1978)

51. Haenel, H.: Neuere Auffassungen zur Zusammensetzung, Wirkung und Bedeutung der intestinalen Mikroflora. Internist 10, 279-283 (1969)

52. Haenel, H., W. Müller-Beuthow, A. Scheunert: Der Einfluß extremer Kostformen auf die faekale Flora des Menschen. I. Mitteilung. Zbl. Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene 168 (Originale), 37-60 (1957 a)

53. Haenel, H., W. Müller-Beuthow, A. Scheunert: Der Einfluß extremer Kostformen auf die faekale Flora des Menschen. II. Mitteilung. Zbl. Bakteriologie, Parasitenkunde, Infektionskrankheiten und Hygiene 169 (Originale), 45-65 (1957 b)

54. Hamelmann, H.: Antibiotika in der Chirurgie: Stellenwert, Indikation, Nebenwirkungen. Langenbecks Arch. Chir. 349, 47-50 (Kongreßbericht 1979)

55. Hamelmann, H., K.-H. Vestweber, U. Ullmann: Chirurgisch relevante Nebenwirkungen von Medikamenten: Antibiotika. Chirurg 52, 65-69 (1981)

56. Haverback, C.Z., R.R. Smith: Transplantation of Tumor by Suture Thread and its Prevention. Cancer 12, 1029-1042 (1959)

57. Herter, F.P.: Preparation of the Bowel for Surgery. Surg. Clin. Nor. Amer. 52, 859-870 (1972)

58. Herter, F.P., C.A. Slanetz: Influence of Antibiotic Preparation of the Bowel on Complications after Colon Resection. Amer. J. Surg. 113, 165-172 (1967)

59. Herter, F.P., C.A. Slanetz: Preoperative Intestinal Preparation in Relation to the Subsequent Development of Cancer at the Suture Line. Surg. Gynec. & Obst. 127, 49-56 (1968)

60. Herter, F.P., T.V. Santulli, S. Terry, J.A. Buda, R.L. Beals: An Experimental Study of the Influence of the Intestinal Bacterial Flora on Suture Line Recurrence Following Resection for Carcinoma of the Colon. Surg. Gynec. & Obst. 114 (Originals), 267-275 (1962)

61. Hewitt, J., J. Reeve, J. Rigby, A.G. Cox: Whole-Gut Irrigation in Preparation for Large-Bowel Surgery. Lancet II, 337-340 (1973)

62. Hill, M.J.: Bacteria and the Etiology of Colonic Cancer. Cancer 34, 815-818 (1974)

63. Hill, M.J.: The Role of Colon Anaerobes in the Metabolism of Bile Acids and Steroids, and Its Relation to Colon Cancer. Cancer 36, 2387-2400 (1975 a)

64. Hill, M.J., B.S. Drasar: The Normal Colonic Bacterial Flora. Gut 16, 318-323 (1975 b)

65. Hill, M.J., B.S. Drasar, R.E.O. Williams: Fecal Bile-Acids and Clostridia in Patients with Cancer of the Large Bowel. Lancet I.1, 535-539 (1975 c)

66. Hill, M.F., B.S. Drasar, J.S. Crowther, G. Hawksworth, R.E.O. Williams: Bacteria and Aetiology of Cancer of Large Bowel. Lancet I, 95-100 (1971)

67. Höhn, P., R. Wagner, H. Gabbert: Morphologie und Morphogenese experimentell erzeugter Dünndarmtumoren. - Eine lichtmikroskopische, elektronenmikroskopische und autoradiographische Untersuchung.
Deutsche Forschungsgemeinschaft. Bestandsaufnahme - Krebsforschung in der Bundesrepublik Deutschland 1979. Band II - Dokumentation. Herausgegeben von Edith A. Boedefeld. Harald Boldt Verlag, Boppard. S. 377 (1980)

68. Hoensch, H., E. Hötte-Aigner: Einfluß des Darmkarzinogen 1,2-Dimethylhydrazin (DMH) auf das intestinale und hepatische fremdstoffabbauende Enzym-System der Ratte.
Deutsche Forschungsgemeinschaft. Bestandsaufnahme - Krebsforschung in der Bundesrepublik Deutschland 1979. Band II - Dokumentation. Herausgegeben von Edith A. Boedefeld. Harald Boldt Verlag, Boppard. S. 26 (1980)

69. Hollender, L.F., H. Calderoli, C. Schoenahl, R. van Pethgem, C. Meyer: Die orthograde Darmspülung in der praeoperativen Dickdarmvorbereitung. aktuelle chirurgie 13, 43-52 (1978)

70. Hollender, L.F., H. Calderoli, C. Schoenahl, H. Monteil, R. van Peteghem, C. Meyer: Notre expérience de l'irrigation lavage (washout) dans la chirurgie colique. Chirurgie (Paris) 103, 769-779 (1977)

71. Huk, I. M. Starlinger, R. Schiessel, G. Wewalka, M. Rotter: Orthograde Darmspülung zur präoperativen Darmvorbereitung. Reduktion der Darmflora durch Antibiotikazusatz. Chirurg 51, 106-109 (1980)

72. International Agency for Research on Cancer Intestinal Microecology Group: Dietary Fibre, Transit-Time, Faecal Bacteria, Steroids, and Colon Cancer in Two Scandinavian Populations. Lancet II, 207-211 (1977)

73. Jørgensen, S.J., F. Weile: Prophylactic Treatment with Bacitracin-Neomycin and Tetracycline in Surgery of Colon and Rectum. Acta Chir. Scand. 140, 491-493 (1974)

74. Jostarndt, L., A. Thiede, H.-G. Sonntag, H. Hamelmann: Die systemische Antibioticumprophylaxe in der elektiven Colonchirurgie. Chirurg 52, 398-402 (1981)

75. Keighley, M.R.B., J. Alexander-Williams, Y. Arabi, D. Youngs: Comparison Between Systemic and Oral Antimicrobial Prophylaxis in Colorectal Surgery. Lancet I, 894-897 (1979)

76. Kent, T.H., L.J. Fischer, R. Marr: Glucuronidase Activity in Intestinal Contents of Rat and Man and Relationship to Bacterial Flora (36510). Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 140, 590-594 (1972)

77. Kiene, K., A. Knieknecht, H. Peerenboom, M. Wienbeck: Die intestinale Perfusion als Methode der Darmreinigung. Zeitschrift für Gastroenterologie 17, 827-833 (1979)

78. Kleihues, P.: Zum Wirkungsmechanismus des Cancerogens 1,2-Dimethylhydrazin. Ver. Dtsch. Ges. Path. 62, 494 (1978)

79. Kleihues, P., H.K. Cooper, J. Bücheler: DNA-Alkylierung in Mäusen mit genetisch unterschiedlicher Empfindlichkeit gegenüber dem Colon-Cancerogen 1,2-Dimethylhydrazin.
Deutsche Forschungsgemeinschaft. Bestandsaufnahme - Krebsforschung in der Bundesrepublik Deutschland 1979. Band II - Dokumentation. Herausgegeben von Edith A. Boedefeld. Harald Boldt Verlag, Boppard. S. 42 (1980)

80. Kujat, R., H. Grosse, E. Gams, R. Pichlmayr: Veränderungen im Wasser- und Elektrolythaushalt nach orthograder Darmspülung. Chirurg 52, 586-589 (1981)

81. Kusche, J., C.-D. Stahlknecht: Antibiotikaprophylaxe bei colorectalen Operationen: Gibt es ein Mittel der Wahl? Chirurg 52, 577-585 (1981)

82. LaMont, J.T., T.A. O'Gorman: Experimental Colon Cancer. Gastroenterology 75, 1157-1169 (1978)

83. Laqueur, G.L.: Contribution of Intestinal Macroflora and Microflora to Carcinogenesis. In: Carcinoma of the Colon and Antecedent Epithelium, W.J. Burdette, Ed. Springfield, Charles C. Thomas, 305-313 (1970)

84. Laqueur, G.L., O. Mickelsen, M.G. Whiting, L.T. Kurland: Carcinogenic Properties of Nuts From Cycas Circinalis L. Indigenous to Guam. J. Natl. Cancer Inst. 31, 919-933 (1963)

85. Löhrs, U., B. Wiebecke, M. Eder: Morphologische und autoradiographische Untersuchung der Darmschleimhautveränderungen nach einmaliger Injektion von 1,2-Dimethylhydrazin. Z. ges. exp. Med. 151, 297-307 (1969)

86. Lowenfels, A.B., M.E. Anderson: Diet and Cancer. Cancer 39, 1809-1814 (1977)

87. Manson, P.L., M.L. Corman, J.A. Coller, M.C. Veidenheimer: Anastomotic Recurrence after Anterior Resection for Carcinoma: Lahey Clinic Experience. Dis. Col. & Rect. 19, 219-224 (1976)

88. Marti, M.C., J.P. Pouret: Eine neue Methode zur raschen präoperativen Vorbereitung des Dickdarms. Langenbecks Arch. Chir. 343, 275-279 (1977)

89. Martin, M.S., F. Martin, R. Michels, H. Bastien, E. Justrabo, M. Bordes, B. Viry: An Experimental Model for Cancer of the Colon and Rectum: Intestinal Carcinoma Induced in the Rat by 1,2-Dimethylhydrazine. Digestion 8, 22-34 (1973)

90. Maskens, A.P.: Histogenesis and Growth Pattern of 1,2-Dimethylhydrazine-induced Rat Colon Adenocarcinoma. Cancer Research 36, 1585-1592 (1976)

91. Matheson, D.M., Y. Arabi, D. Baxter-Smith, J. Alexander-Williams, M.R.B. Keighley: Randomized Multicentre Trial of Oral Bowel Preparation and Antimicrobials for Elective Colorectal Operations. Br. J. Surg. 65, 597-600 (1978)

92. Miller, G.F., A.S. Ketcham: Effect of Bacterial Infection on Tumor Cell Contamination of Operative Wounds. Surgical Forum 13, 98-99 (1962)

93. Minervini, S., I.A. Donovan, J. Alexander-Williams, M.R.B. Keighley: Oral Whole Bowel Irrigation: A Rapid Acceptable Method of Mechanical Bowel Preparation. Gut 20/I, A452 (1979)

94. Modan, B., V. Barell, F. Lubin, M. Modan, R.A. Greenberg, S. Graham: Low-Fiber Intake as an Etiologic Factor in Cancer of the Colon. J. Natl. Cancer Inst. 55, 15-18 (1975)

95. Morotomi, M., Y. Kawai, M. Mutai: Intestinal Microflora in Rats: Isolation and Characterization of Strictly Anaerobic Bacteria Requiring Long-Chain Fatty Acids. Appl. Environ Microbiology 31, 475-480 (1976)

96. Newberne, P.M., A.E. Rogers: Animal Model: DMH-Induced Adenocarcinoma of the Colon in the Rat. Amer. J. Pathology 72, 541-544 (1973)

97. Nichols, R.L., S.L. Gorbach, R.E. Condon: Alteration of Intestinal Microflora Following Preoperative Mechanical Preparation of the Colon. Dis. Col. & Rect. 14, 123-127 (1971)

98. Nichols, R.L., S.L. Gorbach, R.E. Condon: Efficacy of Pre-Operative Antimicrobial Preparation of the Bowel. Ann. Surg 176, 227-232 (1972)

99. Nigro, N.D., D.V. Singh, R.L. Campbell, M.S. Pak: Effect of Dietary Beef Fat on Intestinal Tumor Formation by Azoxymethane in Rats. J. Natl. Cancer Inst. 54, 439-442 (1975)

100. Nomura, K., W. Schlake, E. Grundmann: New Aspects of Intestinal Carcinogenesis by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride (DMH) and the Influence of Antilymphocyte Globuline (ALG) on its Progress. Z. Krebsforschung 92, 17-33 (1978)

101. Oscarson, J.E.A., H.F. Veen, J.S. Ross, R.A. Malt: Ileal Resection Potentiates 1,2-Dimethylhydrazine-induced Colonic Carcinogenesis. Ann. Surg. 189, 503-508 (1979)

102. Păzur, M.: Orthograde Darmperfusion ohne perorale Antibiotikagabe vor Eingriffen am Kolon. coloproctology IV, 125-126 (1982)

103. Peters, H.: Dickdarmreinigung für den Colon-Rectum-Eingriff: Schlackenfreie Kost. Langenbecks Arch. Chir. 347, 591-592 (Kongreßbericht 1978)

104. Phillips, M., A. Lee, W.D. Leach: The Mucosa-associated Microflora of the Rat Intestine. Australian Journal of Experimental Biology and Medical Science (AJEBAK) 56, 649-662 (1978)

105. Pichlmaier, H.: Darmvorbereitung. Langenbecks Arch. Chir. 352, 399-403 (Kongreßbericht 1980)

106. Pollock, A.V., R.S. Arnot, D.J. Leaper, M. Evans: The Role of Anti-Bacterial Preparation of the Intestine in the Reduction of Primary Wound Sepsis After Operations on the Colon and Rectum. Surg. Gynec. & Obst. 147, 909-912 (1978)

107. Poth, E.J.: The Role of Intestinal Antisepsis in the Preoperative Preparation of the Colon. Surgery 47, 1018-1028 (1960)

108. Poth, E.J., L.W. Jacobsen, W. Dunlap: Control of Tumor Transplantation after Primary Anastomosis of the Colon. Surgery 49, 723-726 (1961)

109. Pozharisski, K.M.: The Significance of Nonspecific Injury for Colon Carcinogenesis in Rats. Cancer Research 35, 3824-3830 (1975 a)

110. Pozharisski, K.M., Yu.M. Kapustin, A.J. Likhachev, J.D. Shaposhnikov: The Mechanism of Carcinogenic Action of 1,2-Dimethylhydrazine (SDMH) in Rats. Int. J. Cancer 15, 673-683 (1975 b)

111. Raahave, D., C.H. Hansen, H.E. Carstensen, A. Friis-Møller: Septic Wound Complications After Whole Bowel Irrigation Before Colorectal Operations. Acta Chir. Scand. 147, 215-218 (1981)

112. Reddy, B.S., E.L. Wynder: Metabolic Epidemiology of Colon Cancer: Fecal Bile Acids and Neutral Sterols in Colon Cancer Patients and Patients with Adenomatous Polyps. Cancer 39, 2533-2539 (1977 a)

113. Reddy, B.S., A. Mastromarino, E. Wynder: Diet and Metabolism: Large-Bowel Cancer. Cancer 39, 1815-1819 (1977 b)

114. Reddy, B.S., T. Narisawa, J.H. Weisburger: Effect of a Diet With High Levels of Protein and Fat on Colon Carcinogenesis in F344 Rats Treated With 1,2-Dimethylhydrazine. J. Natl. Cancer Inst. 57, 567-569 (1976)

115. Reddy, B.S., K. Watanabe, J.H. Weisburger: Effect of High-Fat Diet on Colon Carcinogenesis in F344 Rats Treated With 1,2-Dimethylhydrazine, Methylazoxymethanol Acetate, or Methylnitrosourea. Cancer Research 37, 4156-4159 (1977 c)

116. Reddy, B.S., J.H. Weisburger, E.L. Wynder: Effects of Dietary Fat Level and Dimethylhydrazine on Fecal Acid and Neutral Sterol Excretion and Colon Carcinogenesis in Rats. J. Natl. Cancer Inst. 52, 507-511 (1974 a)

117. Reddy, B.S., J.H. Weisburger, E.L. Wynder: Fecal Bacterial Beta-Glucuronidase: Control by Diet. Science 183, 416-417 (1974 b)

118. Reddy, B.S., S. Mangat, J.H. Weisburger, E.L. Wynder: Effect of High-Risk Diets for Colon Carcinogenesis on Intestinal Mucosal and Bacterial Beta-Glucuronidase Activity in F344 Rats. Cancer Research 37, 3533-3536 (1977 d)

119. Reddy, B.S., J.H. Weisburger, T. Narisawa, E.L. Wynder: Colon Carcinogenesis in Germ-free Rats with 1,2-Dimethylhydrazine and N-Methyl-N'-nitrosoguanidine. Cancer Research 34, 2368-2372 (1974 c)

120. Reddy, B.S., T. Narisawa, R. Maronpot, J.H. Weisburger, E.L. Wynder: Animal Models for the Study of Dietary Factors and Cancer of the Large Bowel. Cancer Research 35, 3421-3426 (1975 a)

121. Reddy, B.S., T. Narisawa, P.Wright, D. Vukusich, J.H. Weisburger, E.L. Wynder: Colon Carcinogenesis with Azoxymethane and Dimethylhydrazine in Germ-free Rats. Cancer Research 35, 287-290 (1975 b)

122. Reddy, B.S., J.H. Weisburger, C.W. Martin, A. Hedges, E.L. Wynder, M.Lipkin: Metabolic Epidemiology of Colon Cancer: Fecal Bile Acids and Cholesterol, Metabolites of Patients with Colon Cancer, Adenomatous Polyps, Familial Polyposis or Ulcerative Colitis. Gastroenterology 72, 1117 (1977 e)

123. Reifferscheid, M., H. Peters: Präoperative Maßnahmen in der Rectumchirurgie. Chirurg 49, 257-259 (1978)

124. Reilly, H.C.: Microbiology and Cancer Therapy: A Review. Cancer Research 13, 821-834 (1953)

125. Rosenberg, I.L.: The Aetiology of Colonic Suture-Line Recurrence. Annals of the Royal College of Surgeons of England 61, 251-257 (1979)

126. Rosenberg, I.L., N.G. Graham, T. De Dombal, J.C. Goligher: Preparation of the Intestine in Patients Undergoing Major Large-Bowel Surgery, Mainly for Neoplasms of the Colon and Rectum. Br.J. Surg. 58, 266-269 (1971)

127. Rubio, C.A., G. Nylander: Further Studies on the Carcinogenesis of the Colon of the Rat with Special Reference to the Absence of Intestinal Contents. Cancer 48, 951-953 (1981)

128. Sauer, H.-D., K. de Heer, H. Mitschke: Orale Chenodesoxycholsäuretherapie und kolorektales Karzinom - eine experimentelle Studie. Z. Gastroenterologie 17, 236-243 (1979)

129. Schauer, A., Th. Völlnagel, F. Wildanger: Cancerisierung des Rattendarmes durch 1,2-Dimethylhydrazin. Z. ges. exp. Med. 150, 87-93 (1969)

130. Schiessel, R.: Die orthograde Darmspülung zur Darmvorbereitung. Langenbecks Arch. Chir. 347, 587-590 (Kongreßbericht 1978)

131. Schiessel, R., M. Starlinger, M. Rotter, J. Funovics, K. Dinstl: Die orthograde Darmspülung zur Dickdarmvorbereitung. Langenbecks Arch. Chir. 344, 265-269 (1978)

132. Schmähl, D., M. Habs: Modifikatoren der chemischen Karzinogenese im Tierexperiment. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Bestandsaufnahme - Krebsforschung in der Bundesrepublik Deutschland 1979. Band II - Dokumentation. Herausgegeben von Edith A. Boedefeld. Harald Boldt Verlag, Boppard. S. 101 (1980a)

133. Schmähl, D., M. Habs, P. Bokelmann: Experimentelle Untersuchung über den Einfluß fettreicher Übernährung auf die Entstehung des Dickdarmkarzinoms bei der Ratte. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Bestandsaufnahme - Krebsforschung in der Bundesrepublik Deutschland 1979. Band II - Dokumentation. Herausgegeben von Edith A. Boedefeld. Harald Boldt Verlag, Boppard. S. 102 (1980b)

134. Schmähl, D., A. Danisman, M. Habs, B. Diehl: Experimental Investigations on the Influence upon the Chemical Carcinogenesis. IIIrd Communication: Studies with 1,2-Dimethylhydrazine. Z. Krebsforschung 86, 89-94 (1976)

135. Schmauss, A.K., U. Ehrhardt: Cholelithiasis-Cholezystektomie und Kolonkarzinom. Zbl. Chirurgie 108, 449-456 (1983)

136. Schneiders, H., E. Haralambie, H. Towfigh, F.W. Eigler, G. Linzenmeier: Über die Wirksamkeit der Antibioticavorbereitung in der Colonchirurgie. Chirurg 47, 33-38 (1976)

137. Schwering, H., R. Tentrup, H.P. Hobik: Der Einfluß des Galle-Pankreassekretes auf die Kanzerisierung des Rattenkolon (private Mitteilung)

138. Sloan, D.A., D.M. Fleiszer, G.K. Richards, D. Murray, R.A. Brown: Increased Incidence of Experimental Colon Cancer Associated With Long-Term Metronidazole Therapy. Amer. J. Surg. 145, 66-70 (1983)

139. Southwick, H.W., W.H. Harridge, W.H. Cole: Recurrence at the Suture Line Following Resection for Carcinoma of the Colon. Amer. J. Surg. 103, 86-89 (1962)

140. Springer, P., J. Springer, W. Oehlert: Die Vorstufen des 1,2-Dimethylhydrazin-induzierten Dick- und Dünndarmcarcinoms der Ratte. Z. Krebsforschung 74, 236-240 (1970)

141. Stock, W., T. Eckert, K.P. Schaal: Klinische Erfahrungen mit der orthograden Darmspülung in der Dickdarmchirurgie. Med. Welt 31, 446-450 (1980)

142. Stock, W., H.-J. Hirt, K.P. Schaal, H. Pichlmaier: Die präoperative Darmkeimverminderung durch orthograde Dickdarmspülung. Chirurg 48, 161-165 (1977)

143. Sych, F., M. Habs, D. Schmähl: Chemotherapy Studies in Autochthonous Rat Tumors. Intestinal Cancer. Z. Krebsforschung 92, 105-117 (1978)

144. Terpstra, O.T., E. Peterson Dahl, R.C.N. Williamson, J.S. Ross, R.A. Malt: Colostomy Closure Promotes Cell Proliferation and Dimethylhydrazine-Induced Carcinogenesis in Rat Distal Colon. Gastroenterology 81, 475-480 (1981)

145. The Gut Flora of Man and Laboratory Animals. Food and Cosmetics Toxicology 11, 679-683 (1973)

146. Towfigh, H., E. Haralambie, F.W. Eigler, G. Linzenmeier: Ergebnisse enteraler Antibioticavorbereitung in der Colonchirurgie. Chirurg 49, 496-500 (1978)

147. Trede, M., J.C. Goligher, L.F. Hollender, F. Linder: Discussion Panel on Colo-rectal Carcinoma. Langenbecks Arch. Chir. 353, 217-231 (1981)

148. Ungeheuer, E., H. Becker, M. Probst: Dickdarmreinigung für den Colon-Rectum-Eingriff: Antibiotica. Langenbecks Arch. Chir. 347, 583-586 (Kongreßbericht 1978)

149. Vink, M.: Local Recurrence of Cancer in the Large Bowel: The Role of Implantation Metastases and Bowel Disinfection. Br.J. Surg. 41, 431-433 (1954)

150. Waltzer, A.K., W.A. Altemeier: Studies on the Mechanism and Prevention of Recurrence of Carcinoma at the Suture Line. Ann. Surg. 172, 273-277 (1970)

151. Weilbaecher, D.A., G.H. Bornside, I. Cohn: Growth of Brown-Pearce Carcinoma in the Presence of Bacteria. Arch Surg 94, 8-10 (1967)

152. Weisburger, J.H.: Colon Carcinogenesis: Their Metabolism and Mode of Action. Cancer 28, 60-70 (1971)

153. Wells, C.L., E. Balish: Gastrointestinal Ecology and Histology of Rats Monoassociated with Anaerobic Bacteria. Appl. Environ. Microbiology 39, 265-267 (1980)

154. Werner, B., K. de Heer, H. Mitschke: Cholecystektomie und experimentell erzeugtes Dickdarmcarcinom. Langenbecks Arch. Chir. 343, 267-274 (1977 a)

155. Werner, B., K. de Heer, H. Mitschke: Cholecystektomie und Carcinom des Colon. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Bestandsaufnahme - Krebsforschung in der Bundesrepublik Deutschland 1979. Band II - Dokumentation. Herausgegeben von Edith A. Boedefeld. Harald Boldt Verlag, Boppard. S. 393 (1980)

156. Werner, B., K. de Heer, H. Mitschke, A.Knipper, P. Thoran, K. Dahm: Experimental Carcinogenesis in the Resected Colon of the Rat. Z. Krebsforsch. 89, 53-60 (1977 b)

157. Wiebecke, B., U. Krey, U. Löhrs, M. Eder: Morphological and Autoradiographical Investigations on Experimental Carcinogenesis and Polyp Development in the Intestinal Tract of Rats and Mice. Virchows Arch. Abt. A. Path. Anat. 360, 179-193 (1973)

158. Wiedemann, B., G. Schuster, W. Hartel, J. Lenz: Gentamycin zur präoperativen Vorbereitung des Dickdarms. Chirurg 41, 275-278 (1970)

159. Winkler, R.: Das Kolorektale Karzinom. Untersuchungen zur Epidemiologie und tierexperimentellen Karzinogenese. Fortschritte Med. 96, 115-119 (1978)

160. Winkler, R.: Das colorectale Carcinom. Chirurg 52, 201-211 (1981)

161. Wittig, G., G.P. Wildner, D. Ziebarth: Der Einfluß der Ingesta auf die Kanzerisierung des Rattendarms durch Dimethylhydrazin. Arch. Geschwulstforschung 37, 105-115 (1971)

162. Wynder, E.L., B.S. Reddy: Metabolic Epidemiology of Colorectal Cancer. Cancer 34, 801-806 (1974)

163. Yu, S.-K., I. Cohn: Tumor Implantation on Colon Mucosa. Arch Surg 96, 956-958 (1968)

164. Zedek, M.S., D.J. Grab, S.S. Sternberg: Differences in the Acute Response of the Various Segments of Rat Intestine to Treatment with the Intestinal Carcinogen Methylazoxymethanol Acetate. Cancer Research 37, 32-36 (1977)

Herrn Privatdozenten Dr. med. W. Heitland danke ich für die Überlassung und die großzügige Förderung der von mir vorgeschlagenen Bearbeitung des Themas sowie für die stete Aufmerksamkeit gegenüber meiner Arbeit. Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. med. Th. Riemenschneider für seine Unterstützung bei den histologischen Untersuchungen und Frau Dr. phil. nat. Ch. Blasius für ihre Hilfe bei den bakteriologischen Untersuchungen. Ohne die hervorragende Betreuung der Versuchstiere wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen - daher möchte ich mich nicht zuletzt bei den Mitarbeitern des Tierstalles an der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen Herrn Bramberger, Herrn Welker und Herrn Stupacher ganz herzlich bedanken.

Lebenslauf

Am 9.4.1954 wurde ich, Jochen Günter Heinze als Sohn des Textiltechnikers Max Friedrich Heinze und seiner Ehefrau Irene Heinze, geb. Strebel, Krankengymnastin, in Kassel geboren. Von 1960 bis 1963 besuchte ich die Meyerhofschule in Bramsche. Im April 1963 wurde ich in das Ratsgymnasium in Osnabrück aufgenommen, an dem ich im Frühjahr 1972 die Reifeprüfung bestand. Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Universität Tübingen das Studium der Germanistik und Geschichte, das ich nach Ablauf des Sommersemesters 1973 abbrach. Ab dem 1. Oktober 1973 unterzog ich mich der dreijährigen Ausbildung zum Krankenpfleger, die ich im August 1976 an der Krankenpflegeschule in Tübingen mit der Prüfung in der Krankenpflege beendete. Von Oktober 1976 bis April 1978 arbeitete ich auf der Intensivstation der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen als Krankenpfleger. Das Medizinstudium begann ich im Sommersemester 1978 an der Universität Tübingen und legte dort im Frühjahr 1980 die Ärztliche Vorprüfung ab. Im Frühjahr 1981 bestand ich den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und im Frühjahr 1983 den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Es folgte anschließend der Dritte Abschnitt als Internatspraktikant mit dem Wahlfach Anästhesie von April 1983 bis März 1984 an dem Universitätsklinikum Tübingen. Die Ärztliche Prüfung bestand ich am 7. Mai 1984.

Ich bin mit der Krankenschwester Sigrid Heinze, geb. Maier, verheiratet.